

SÉRIE A, N° 1 002

N° D'ORDRE :

1 026

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir
Le titre de Docteur de l'Université
(Mention Sciences)

par

Marie-Louise SOULAIRAC

Attachée de Recherches au C.N.R.S.

1^{re} THÈSE. — Étude expérimentale des régulations hormono-nerveuses du comportement sexuel du Rat mâle.

2^e THÈSE. — Propositions données par la faculté.

Soutenue le 17 mai 1963 devant la Commission d'Examen

A.-M. MONNIER, *Président.*

J. STOLKOWSKI, }
M^{lle} C. VEIL } *Examineurs*
P. LAGET (invité). }

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, boulevard Saint-Germain, Paris-VI^e

1963

SÉRIE A, N° 1 002

N° D'ORDRE :

1 026

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

Le titre de Docteur de l'Université
(Mention Sciences)

par

Marie-Louise SOULAIRAC

Attachée de Recherches au C.N.R.S.

1^{re} THÈSE. — Étude expérimentale des régulations hormono-nerveuses du comportement sexuel du Rat mâle.

2^e THÈSE. — Propositions données par la faculté.

Soutenue le 17 mai 1963 devant la Commission d'Examen

A.-M. MONNIER, *Président.*

J. STOLKOWSKI, }
M^{lle} C. VEIL } *Examineurs*
P. LAGET (invité). }

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, boulevard Saint-Germain, Paris-VI^e

1963



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Professeurs

Doyen M. ZAMANSKY

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	GRIVET	T Radioélectricité (Orsay).
DE BROGLIE	T Théories physiques.	PONCIN	T Mécanique générale.
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.	DUBREIL	T Arithmétique et théorie des nombres.
GRASSÉ	T Évolution des êtres organisés.	QUELET	T Chimie organique.
PREVOST	T Chimie organique.	CAGNIARD	T Géophysique appliquée.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.	CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire.
WYART	T Minéralogie et Cristallogie.	CUVILLIER	T Micropaléontologie.
TEISSIER	T Zoologie.	JUNG	T Pétrographie.
MANGENOT	T Biologie végétale (Orsay).	TRILLAT	T Microscopie et diffraction électronique.
AUGER	T Physique quantique et Relativité.	WIEMANN	T Chimie organique et structurale.
MONNIER	T Physiologie Générale.	JACQUINOT	T Spectroscopie et physique céleste (Orsay).
PIVETEAU	T Paléontologie.	VASSY	T Physique de l'atmosphère.
ROCARD	T Physique (E. N. S.).	DESTOUCHES	T Théories physiques.
CARTAN	T Mathématiques (E. N. S.).	AMIEL	T Chimie générale.
LAFFITTE	T Chimie générale.	HOCART	T Minéralogie et cristallogie.
FAVARD	T Géométrie supérieure.	J. P. MATHIEU	T Physique (Optique).
COULOMB	T Physique du Globe.	COUTEAUX	T Biologie animale (P.C. B.).
M ^{lle} COUSIN	T Biologie animale (S.P. C. N.).	MAY	T Zoologie (Orsay).
CHRÉTIEN	T Chimie générale.	CHOQUET	T Théorie des fonctions et Topologie.
DRACH	T Zoologie.	FELDMANN	T Biologie végétale marine.
KASTLER	T Physique (E. N. S.)	GUINIER	T Physique des solides (Orsay).
EPHRUSSI	T Génétique.	JOST	T Physiologie comparée
RIVIÈRE	T Géologie S.P.C.N. et sédim.	FORTET	T Calcul des probabilités et physique mathématique.
GAUTHERET	T Biologie végétale (P. C. B.).	SCHWARTZ	T Calcul différentiel et intégral.
LUCAS R.	T Recherches physiques	CHOUARD	T Physiologie végétale.
THOMAS A.	T Biologie cellulaire.	MALAVARD	T Aviation (Techn. Aéronaut.).
ARNULF	T Optique appliquée.	BRELOT	T Calcul différentiel et intégral.
MORAND	T Physique enseignement.	NORMANT	T Synthèse organique générale.
SOLEILLET	T Physique (P. C. B.).	BENARD	T Chimie minérale.
FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides.	BUVAT	T Botanique (E. N. S.).
DANJON	T Astronomie.	DUGUE	T Statistiques mathématiques.
PETIT	T Biologie maritime.	SOULAIRAC	T Psychophysiologie.
QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique.	ULRICH	T Physiologie végétale.
GALLIEN	T Embryologie.		
EICHHORN	T Botanique.		
DE CUGNAC	T Biologie végétale (S.P. C. N.).		
M ^{lle} CAUCHOIS	T Chimie physique.		
THELLIER	T Physique du Globe.		
L'HÉRITIER	T Biologie générale (Orsay).		

MARÉCHAL	T Optique théorique et appliquée.	MOYSE	T Physiologie végétale (Orsay).
KIRRMANN	T Théories chimiques.	NOIROT	T Évolution des Êtres Organiques.
CHADEFAUD	T Botanique.	PANNETIER	T Chimie générale (Orsay).
M ^{lle} LE BRETON	T Physiologie de la nutrition.	POSSOMPES	T Zoologie.
SALEM	T Mathématiques générales.	PULLMANN	T Chimie théorique.
LELONG	T Applic. de l'analyse à la géométrie.	TEILLAC	T Physique nucléaire et radio-activité.
DEVILLERS	T Anatomie et histologie comparées.	TONNELAT	T Biologie physico-chimique.
EHRESMANN	T Topologie algébrique.	VILLE	T Économétrie.
FRANÇON	T Physique (S. P. C. N.).	WILLEMART	T Chimie (P. C. B.).
GLANGEAUD	T Géographie physique et Géologie dynamique.	DODE	T Chimie (Orsay).
GODEMENT	T Mathématiques (M.P. C.).	FREYMANN	T Recherches physiques
PISOT	T Techniques mathématiques de la Physique.	GUINOCHE	T Biologie végétale S.P. C.N. (Orsay).
ROCH	T Géologie.	ROLLET	T Chimie (P. C. B.).
SCHATZMAN	T Astrophysique.	M ^{lle} JOSIEN	T Chimie S.P.C.N.
TERMIER	T Paléontologie stratigraphique.	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et théorie des groupes.
ZAMANSKY	T Mathématiques générales.	ARNOULT	T Électronique (Orsay).
LENNUIER	T Physique (M. C. P.).	CHAPELLE	T Physique (Orsay).
RIZET	T Génétique (Orsay).	DELANGE	T Mathématiques (Orsay).
ROUTHIER	T Théologie appliquée.	DENY	T Mathématiques Générales (Orsay).
M ^{me} TONNELAT	T Physique théorique.	GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides.
DIXMIER	T Mathématiques (M.P. C.).	LUCAS G.	T Géologie.
SOUCHAY	T Chimie générale.	ALLARD	T Chimie physique.
AIGRAIN	T Électrotechnique générale.	BERTHELOT	T Physique fondamentale des Hautes Energies (Orsay).
BRUSSET	T Chimie systématique.	BRICART	T Météorologie et physique de l'Atmosphère.
M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies (Orsay).	M ^{me} ALBE-FESSARD	T Psychophysiologie.
M ^{me} CHAIX	T Chimie biologique.	FRIEDEL	T Physique des Solides (Orsay).
M ^{me} HUREL-PY	T Biologie végétale (P. C. B.).	M. JULIA	T Études des molécules naturelles complexes.
PIAUX	T Chimie (M. P. C.).	LENDER	T Biologie animale (S. P.C.N.) (Orsay).
BRUN	T Mécanique théorique des fluides.	MAGAT	T Physico-chimie des radio-éléments.
LEDERER	T Chimie biologique.	M ^{lle} QUINTIN	T Électrochimie.
M ^{me} DUBREIL	T Mathématiques (agrégation).	MONOD	T Chimie du métabolisme.
M ^{me} LELONG	T Mathématiques (E.N. S.).	BENOIT	T Physiologie animale (Orsay).
BELLAIR	T Géologie (S. P. C. N.).	DE POSSEL	T Analyse numérique.
COTTE	T Physique électricité.	CHARLOT	T Chimie analytique.
DUBOIS J. E.	T Chimie organique.	HAISSINSKY	T Radiochimie.
LAMOTTE	T Zoologie (E. N. S.).	LEMÉE	T Physiologie végétale B.M.P.V. (Orsay).
MICHEL A.	T Chimie minérale (Orsay).	GUÉRIN	T Chimie M.P.C. (Orsay).
OLMER	T Énergétique générale.	M. CHATELET	T Chimie (P.C.B.).
ROUAULT	T Électricité (Orsay).	JEAN	T Physique nucléaire (Orsay).
GAUTHIER	T Mécanique appliquée	MATTLER	T Physique S.P.C.N.
BARCHEWITZ	T Chimie physique.	L. MICHEL	T Physique théorique des Hautes énergies (Orsay).
BROSSEL	T Physique atomique.	BERGERARD	T Zoologie (Orsay).
BUSER	T Physiologie comparée		
CAMUS	T Physiologie végétale B. M. P. V.		
CASTAING	T Physique (Orsay).		
CURIEN	T Minéralogie et Cristallogie.		

BERTEIN	T Électronique (Orsay).	Mlle VEIL	Physiologie générale.
BOUSSIÈRES	Chimie des radioéléments (Orsay).	LWOFF	T Microbiologie.
M ^{me} COUTURE	T Thermodynamique et mécanique physique.	SIESTRUNCK	T Mécanique physique et expérimentale.
ELLENBERGER	T Géologie appliquée sur le territoire.	LACOMBE	T Métallurgie des métaux nucléaires.
FRANC	Biologie animale (P. C.B.).	BROCHARD	T Physique P.C.B. (Orsay).
SCHNELL	Botanique tropicale (Orsay).	CABANNES	T Mécanique générale.
STOLKOWSKI	Physiologie générale.	LESTEUR	T Mathématiques M.P. C. (Orsay).
ACHER	Chimie biologique (Orsay).	MAZET	T Mécanique générale (Orsay).
BAUDOIN	Biologie animale P. C.B.	CAIRE	Géographie, physique et géologique dynamique.
BEAUMONT	Biologie animale S.P. C.N.	COMOLET	T Mécanique des fluides.
BLAMONT	T Géophysique ionosphère.	CORABOEUF	Physiologie animale.
BOURREAU	Botanique.	DELLOUE	Physique de l'exosphère.
D. CURIE	Physique (M.G.P.).	GORENFLOT	Botanique II (Orsay).
DURAND-DELGA	Géologie	HOULLON	Biologie animale P. C.B.
FREON	T Chimie organique (Orsay).	J. JULLIEN	Chimie P.C.B.
HELLER	T Physiologie végétale.	MALGRANGE	T Technique mathématique de la phys.
TORTRAT	T Calcul des probabilités.	OLIVIER	Anthropologie.
CAILLEUX	Géologie (S.P.C.N.).	NOZERAN	T Botanique II (Orsay).
MAGNAN	T Physique (S.P.C.N.).	BLANC-LAPIERRE	Physique E.N.S. (Orsay).
DAUDEL	T Mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théorique, et à la physique nucléaire.	CHEVAUGEON	T Botanique (Orsay).
Mlle FOURCROY	Biologie végétale (S. P.C.N.).	KAHANE	T Mathématiques (Orsay).
M ^{me} CHOQUET-BRUHAT	T Mécanique analytique et mécanique céleste.	SAMUEL	T Mathématiques E.N. S. féminines.
		KOURGANOFF	T Astronomie (Orsay).
		THIRY	T Mécanique céleste.

Secrétaire général R. POUILLAIN.

Ce Travail a été effectué au Laboratoire de Psychophysiologie de la Faculté des Sciences de Paris. Je tiens à remercier tout particulièrement M. le Pr A. SOULAIRAC, Directeur de cette Thèse, qui pendant dix longues années n'a cessé de me guider et de me prodiguer ses précieux conseils. Je lui exprime ici toute ma très affectueuse reconnaissance.

Je ne saurais oublier la bienveillance amicale et toujours si vigilante, avec laquelle M. le Pr A. MONNIER, mon Directeur au C.N.R.S., m'a encouragée à présenter ce travail. Je le remercie enfin de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette Thèse et lui exprime toute ma respectueuse gratitude.

J'adresse aussi tous mes remerciements à M^{lle} le Pr C. VEIL, à M. le Pr J. STOLKOWSKI et à M. le Pr P. LAGET pour leur accueil toujours si amical et pour avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

Que M. le Pr C. SOULA, mon parrain au C.N.R.S. depuis de longues années, trouve ici l'expression de ma gratitude et l'assurance de mon respectueux attachement.

Enfin, je tiens à remercier les techniciens du Laboratoire de Psychophysiologie, qui m'ont aidée dans certaines réalisations de ce travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552205_0050

**Étude expérimentale des
régulations hormono-nerveuses
du comportement sexuel du Rat mâle**

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre I. — Étude du comportement sexuel du rat mâle normal	5
— Techniques expérimentales.	
— Résultats expérimentaux.	
— Utilisation des résultats sous forme de coefficients.	
— Variabilité individuelle du comportement sexuel.	
— Effet de groupe.	
Chapitre II. — Étude des régulations hormonales	12
I. — Étude de la castration et de l'administration de testostérone	12
II. — Action des hormones stéroïdes non sexuelles.	
A) Action de la D.O.C.A.	15
B) Action de la cortisone.	17
III. — Action de la thyroïde sur le comportement sexuel.	
a) Action de la thyroxine sur le Rat normal.	18
b) Action de la thyroïdectomie par les antithyroïdiens de synthèse.	18
IV. — Action du diéthylstilbœstrol.	20
V. — Action de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH)	20
Chapitre III. — Rôle des structures nerveuses centrales sur le comportement sexuel.	26
— Technique expérimentale	29
— Résultats expérimentaux.	30
1° Effets des lésions hypothalamiques antérieures	31
a) Modifications du comportement sexuel.	
b) Étude des gonades et du tractus génital.	
c) Étude de l'hypophyse antérieure.	
2° Effets des lésions hypothalamiques postérieures	37
a) Modifications du comportement sexuel.	
b) Étude des gonades et du tractus génital.	
c) Étude de l'hypophyse antérieure.	

3 ^o Effets des lésions hypothalamiques moyennes	45
a) Effets sur le comportement sexuel.	
b) Effets sur les gonades et le tractus génital.	
c) Étude de l'hypophyse antérieure.	
4 ^o Étude de l'action de la gonadotrophine chorionique et de la testostérone sur les animaux porteurs de lésions hypothalamiques postérieures . .	46
5 ^o Interprétation des effets des lésions hypothalamiques	51
Chapitre IV. — Étude neuro-pharmacologique du comportement sexuel	54
I. — Rôle des systèmes adrénergique et cholinergique.	54
1. Action des substances adrénergiques	55
a) Nor-adrénaline.	
b) Adrénaline.	
c) D-amphétamine (Action précoce et Action tardive).	
d) Iproniazide (Inhibiteur de la mono-amino-oxydase).	
B. — Effets des substances agissant sur le système cholinergique	60
a) Physostigmine.	
b) Atropine.	
II. — Étude de différentes substances neurotropes sur le comportement .	65
1 ^o Chlorpromazine	65
2 ^o Acide lysergique (L.S.D. 25)	67
3 ^o Action de la sérotonine et du 5-hydroxy-tryptophane	69
4 ^o Action de la réserpine	73
Chapitre V. — Discussion générale et interprétation des résultats	85
Conclusions générales	92
Bibliographie	94

Introduction

Parmi les grands comportements fondamentaux, le comportement sexuel possède un certain nombre de caractéristiques très particulières. Alors que les comportements de faim ou de soif sont intimement liés à la vie de l'animal de la naissance à la mort, et représentent des mécanismes homéostasiques individuels absolument obligatoires, le comportement sexuel ne paraît pas indispensable à la vie de l'individu, mais constitue un type de conduite qui permet l'homéostasie de l'espèce.

Le comportement sexuel n'apparaît qu'après un certain développement biologique de l'individu et dans de nombreuses espèces ne se manifeste que périodiquement. C'est implicitement constater l'importance des mécanismes physiologiques nécessaires à son apparition et à son développement, dont les plus étudiés ont été incontestablement la maturation des gonades et la sécrétion des hormones sexuelles. Cependant, depuis quelques années, l'attention a été attirée sur la nécessité de la maturation du système nerveux central pour la réalisation de cette conduite, et la connaissance de cette articulation indispensable neuro-hormonale a contribué aux recherches sur les mécanismes d'action des hormones sur le système nerveux central.

*
* *

Le comportement sexuel présente également un autre caractère d'originalité par rapport aux autres conduites. Si le comportement de faim ou de soif détermine chez l'animal une série d'activités neuro-motrices coordonnées, en vue de l'obtention d'un élément indispensable à l'organisme, le comportement sexuel ne déroule ses séquences psycho-motrices que dans le but de l'émission des gamètes mâles et femelles, phénomène sans aucun profit homéostasique immédiat pour l'individu. Ainsi voyons-nous combien la notion de motivation interne, si importante dans le déterminisme des conduites, peut varier d'un comportement individuel à un comportement spécifique. C'est également souligner la difficulté d'appréhender les facteurs physiologiques précis, qui seront déterminants dans le déclenchement d'une telle conduite.

*
* *

Les études éthologiques ont abondamment souligné l'apparente diversité des conduites sexuelles dans le règne animal, et chacun sait les étranges parades nuptiales de certains animaux, les étonnantes parures corporelles du moment des amours et parfois le caractère intrigant de certaines attitudes sexuelles. Cependant une analyse moins phénoménologique des événements montre qu'en réalité, tout comportement sexuel peut se résumer en une séquence d'activités très stéréotypées : la recherche du partenaire sexuel, son approche et son contact par voie directe ou par milieu interposé, et un certain nombre d'activités musculaires

individuelles amenant l'émission des gamètes. A ce stade le comportement sexuel est achevé, le phénomène suivant sera la fécondation, puis le début de l'ontogénèse.

L'apparition de la fécondation interne précise le schéma de ce comportement sexuel, par la nécessité du rapprochement physique des deux partenaires et par un certain nombre d'activités motrices très strictes et très stéréotypées, indispensables pour ce rapprochement. Chez les Mammifères, le comportement sexuel du mâle représente une série particulièrement typique d'activités psychomotrices et chez les Rongeurs cet aspect est en quelque sorte caricatural. C'est pourquoi, il nous a paru intéressant de prendre comme matériel expérimental le Rat mâle qui, par la constance, la stéréotypie et la chronologie stricte de son comportement sexuel, présente des possibilités d'études quantitatives et qualitatives indispensables à une analyse physiologique précise.

CHAPITRE I

Étude du comportement sexuel du rat mâle normal

Le comportement sexuel du rat mâle se déroule selon une séquence invariable d'activités motrices, étroitement subordonnées les unes aux autres. Cette unité apparente a conduit de nombreux auteurs à étudier ce comportement comme un tout. Cependant l'analyse expérimentale des divers éléments nous a amenée à considérer qu'en réalité, chacune des activités motrices possède sa propre individualité et son indépendance, tout en demeurant rattachée aux autres par des liens temporels. Une analyse phénoménologique permet de décrire dans le comportement sexuel :

- 1° Une activité de recherche et d'orientation des partenaires.
- 2° Une série d'adaptations posturales nécessaires à l'accouplement.
- 3° Des réflexes génitaux proprement dits, assurant principalement l'éjaculation.
- 4° Une période de repos post-éjaculatoire, qualifiée de période réfractaire (P.R.) (SOULAIRAC, 1952).

Dans notre étude expérimentale, nous avons volontairement laissé de côté les activités de recherche des partenaires et nous avons instauré une technique permettant d'éliminer ce paramètre. Le Rat mâle en expérience est d'emblée mis en présence d'une femelle artificiellement réceptive, dans le territoire restreint de l'appareil de comportement. Nous n'avons donc retenu que les trois dernières parties précédemment signalées, que l'on peut ainsi distinguer :

a) *Les intromissions*, caractérisées par l'introduction du pénis dans le vagin de la femelle et par un certain nombre de mouvements pelviens. Ces vraies intromissions sont toujours suivies d'un léchage du pénis par le mâle, ce qui les différencie des « fausses » intromissions où il n'y a pas introduction du pénis dans les voies génitales femelles (seuls existent les mouvements pelviens) et après lesquelles n'apparaît aucune activité de léchage (ce point de détail est important pour l'analyse quantitative des résultats).

b) *La durée de temps* variable, pendant laquelle se déroulent ces intromissions, est encore appelée *latence d'éjaculation*.

c) *L'éjaculation* se produit au cours d'une intromission et est facilement repérable, grâce à certains phénomènes de sidération motrice du mâle, une augmentation de son amplexus des pattes antérieures et souvent par un cri de la femelle. En outre, il est possible de constater dans le vagin de la femelle, la présence du bouchon vaginal classique.

d) *La période réfractaire* (P.R.) consiste en une phase de repos post-éjaculatoire, de durée variable, pendant laquelle l'animal ne manifeste aucune activité sexuelle et présente habituellement une attitude d'inhibition motrice totale.

Après cette période de repos, un nouveau cycle de comportement sexuel peut réapparaître, selon une séquence chronologique absolument semblable.

Techniques expérimentales

Pour l'étude de ces différents paramètres nous avons utilisé la technique suivante :

Le mâle à étudier est placé dans une cage de comportement circulaire, de 1 mètre de diamètre, de 35 centimètres de hauteur et munie d'un couvercle en grillage métallique. Le parte-

naire femelle est rendu artificiellement réceptif par l'administration, 2 jours avant l'expérience, de 10 μ g de benzoate d'œstradiol par voie intramusculaire. Le comportement du mâle est observé pendant des tests d'une heure ou d'une heure et demie au cours desquels sont notés, minute par minute, le nombre des intromissions, le nombre des éjaculations et la durée des périodes réfractaires. Pour éviter les phénomènes de fatigue, les tests n'ont lieu que 2 fois par semaine pour le même animal.

Les résultats ainsi obtenus permettent d'établir, pour chaque animal, une courbe moyenne de son comportement sexuel normal où sont figurés en ordonnées le nombre des intromissions et en abscisses les durées en minutes (voir fig. 1).

Il faut enfin signaler que dans toutes nos expériences chaque animal est son propre témoin.

Nous devons souligner que, pendant assez longtemps, les auteurs qui ont étudié le comportement sexuel mâle ont utilisé, comme preuve de son existence ou de son absence, la fécondation

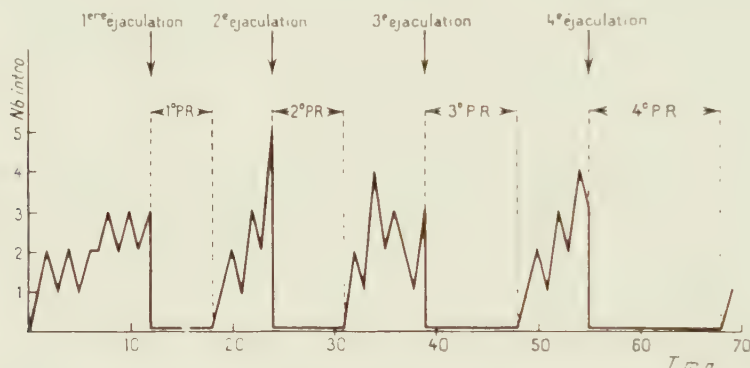
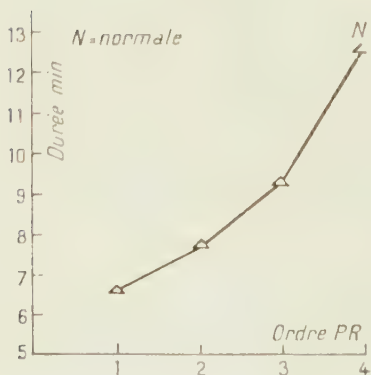


FIG. 1. — Représentation graphique schématique d'un test de comportement sexuel chez le Rat mâle normal.

de la femelle, placée en cohabitation plus ou moins longue avec le mâle. BEACH (1940) avait déjà amélioré nettement la technique d'appréciation du comportement sexuel du rat, en notant la latence de recherche, le nombre des copulations et éventuellement l'éjaculation. Toutefois ces tests n'étaient que de 15 minutes et cette durée d'observation nous a paru très nettement insuffisante pour notre analyse expérimentale. En outre, l'observation d'un grand nombre d'éjaculations nous a permis d'observer et d'analyser certains phénomènes particulièrement importants.

Résultats expérimentaux



De l'analyse statistique de 137 tests de comportement sexuel de rats normaux, nous avons pu tirer les premières constatations suivantes :

a) Au cours d'un test d'une heure, la moyenne des éjaculations est de 3,431.

b) Le nombre des intromissions nécessaires pour obtenir l'éjaculation diminue après

FIG. 2. — Représentation graphique de l'évolution dans le temps des périodes réfractaires normales.

la 1^{re} éjaculation et se maintient ensuite à peu près constant pour les éjaculations ultérieures.

c) La latence d'éjaculation diminue de manière significative, au fur et à mesure des éjaculations successives.

d) La longueur des P.R. augmente significativement selon une progression géométrique, au fur et à mesure des éjaculations successives (fig. 2 et tabl. I).

(Le tabl. II résume les valeurs numériques observées.)

TABLEAU I
VALEURS DES PÉRIODES RÉFRACTAIRES (P. R.)
(SOULAIRAC, 1952)

ORDRE DES ÉJACULATIONS	DURÉE DE LA P.R. (en mn)	DIFFÉRENCE ET SIGNIFICATION ENTRE DEUX P.R.	NOMBRE DE TESTS
I	6,620 $\pm$ 0,210		137
II	7,647 $\pm$ 0,231	+ 1,027 t = 3,31 + à P = .01	105
III	9,322 $\pm$ 0,492	+ 1,675 t = 3,54 + à P = .01	59
IV	12,633 $\pm$ 1,007	+ 3,311 t = 6,17 + à P = .01	33

TABLEAU II
VALEURS MOYENNES DES DIFFÉRENTS ÉLÉMENTS DU COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MALE

	NOMBRE D'INTROMISSIONS		LATENCES ÉJACULATOIRES		A.N.M.
	(I)	Différence et signification	(en mn)	Différence et signification	
1 ^{re} Éjaculation N = 116	$\pm$ 20,88 0,902		$\pm$ 15,96 0,705		1,308
2 ^e Éjaculation N = 111	$\pm$ 13,48 0,85	— 7,40 significatif à P = 0,001	$\pm$ 8,25 0,49	— 7,71 significatif à P = 0,001	1,634
3 ^e Éjaculation N = 83	$\pm$ 12,81 0,83	— 0,67 non significatif	$\pm$ 6,67 0,38	— 1,58 significatif à P = 0,02	1,919
4 ^e Éjaculation N = 26	$\pm$ 12,50 1,01	— 0,31 non significatif	$\pm$ 6,04 0,61	— 0,63 non significatif	2,070

Nombre moyen d'éjaculations par test d'une heure = 3,43 $\pm$ 0,15.

L'ensemble du comportement sexuel du rat se compose donc de 4 éléments facilement identifiables par l'analyse et dont on peut étudier les corrélations réciproques. Il existe entre le nombre des intromissions et la durée de l'activité copulatoire (ou latence d'éjaculation), une corrélation très hautement significative (par la méthode de Bravais-Pearson, $r = 0,82$). Par contre il n'existe aucune corrélation entre ces 2 premiers éléments et le nombre des éjaculations ($r = 0,06$), ainsi qu'avec la durée des P.R. ($r = 0,04$). Cette analyse statistique rapide suggère immédiatement que les différents éléments du comportement sont indépendants l'un de l'autre. Par conséquent la séquence des éléments neuro-moteurs représentant la conduite dépend vraisemblablement de mécanismes distincts, dont nos recherches ont essayé de faire l'analyse.

Utilisation des résultats sous forme de coefficients

Après avoir utilisé au début de nos recherches les valeurs séparées des différents composants, nous avons constaté ultérieurement qu'il était plus aisé et plus fructueux de nous en servir sous forme de coefficients représentatifs d'un des aspects du comportement sexuel.

a) La constatation statistique de l'étroite corrélation entre le nombre des intromissions et la latence d'éjaculation, nous a permis d'envisager l'utilisation du rapport : $\frac{\text{nombre d'intromissions précédant l'éjaculation}}{\text{latence précédant l'éjaculation (en minute)}}$ qui représente en quelque sorte la densité d'activité neuro-motrice minute. Ce coefficient (que nous désignerons par les initiales A.N.M.) permet d'apprécier de façon très objective les variations de la neuro-motricité.

b) Un deuxième élément nous a paru intéressant à retenir : le nombre des intromissions nécessaires pour obtenir une éjaculation. Nous avons désigné cette valeur par la lettre I. Si l'on admet que l'éjaculation représente l'aboutissement moteur d'un réflexe génital, on peut considérer que les stimulations sensorielles, provoquées par les intromissions, représentent l'élément essentiel du versant afférent de ce réflexe. Dans ces conditions, on peut admettre que moins il faut d'intromissions pour déclencher une éjaculation, plus grande est la sensibilité des centres réflexes. Cette valeur I représente donc un moyen indirect d'apprécier les modifications nerveuses des seuils de réponse des réflexes génitaux, et par là même leur niveau d'excitabilité.

c) L'étude des différentes périodes réfractaires nous a rapidement montré que ce phénomène traduisait fondamentalement, soit un épuisement momentané du système nerveux central, soit plus vraisemblablement un phénomène d'inhibition temporaire représentant une sorte de déafférentation assez voisine d'un sommeil partiel. L'augmentation progressive de la durée de ces P.R., au fur et à mesure des éjaculations successives, entraîne finalement une non-reprise de l'activité sexuelle, que l'on peut considérer comme une inhibition spécialisée pour ce type de comportement. C'est à peu près dans cette même perspective que SROOG et collaborateurs (1940) envisageaient ce phénomène.

Nous reviendrons sur cet aspect très particulier du comportement sexuel quand nous étudierons l'intervention des mécanismes régulateurs de la vigilance.

Analyse des résultats obtenus

Nous avons pu constater qu'au cours du déroulement du comportement sexuel, il se produit une certaine facilitation.

Variation du coefficient A.N.M. — Au fur et à mesure des éjaculations successives cette valeur augmente progressivement, ce qui indique qu'il se produit une facilitation de l'activité neuro-motrice et un accroissement de l'activité générale de l'animal. Ce changement du coefficient se traduit grâce à des variations non exactement parallèles de ses deux facteurs. La latence d'éjaculation diminuant plus rapidement que le nombre des intromissions, il se produit une augmentation du nombre des intromissions par unité de temps.

Variation de la valeur I. — Comme nous venons de le signaler, au fur et à mesure des éjaculations, nous constatons une diminution très significative du nombre des intromissions nécessaires pour obtenir l'éjaculation. Ce phénomène traduit une facilitation dans la réalisation des réflexes génitaux par diminution de leur seuil de réponse.

(Le tabl. II donne les résultats numériques de cette évolution des deux coefficients utilisés.)

Variabilité individuelle du comportement sexuel

Il existe de nombreuses variations individuelles pour les différentes composantes du comportement sexuel. Certains rats sont d'emblée très actifs, d'autres sont parfois assez lents à démarrer leur conduite sexuelle. Enfin certains animaux, au cours de nombreux tests consécutifs, ne manifestent jamais spontanément de comportement sexuel et restent très indifférents vis-à-vis de la femelle réceptive. BEACH (1944) avait déjà signalé de tels faits et, dans certaines de ses expériences, classait les rats en « actifs » et « paresseux ». Il est incontestable que certains phénomènes d'apprentissage et de conditionnement interviennent dans la réalisation de cette conduite et LARSSON (1956) a bien insisté sur ce phénomène. Nous n'avons pas eu l'occasion au cours de nos recherches d'aborder cet aspect du problème, mais nous avons essayé d'étudier l'influence que pouvaient avoir certaines stimulations externes dans le déclenchement du comportement sexuel.

Effet de groupe sur l'animal normal sexuellement inactif. — Quand on étudie expérimentalement le comportement sexuel, on constate qu'il existe parmi les rats adultes normaux deux catégories : les rats sexuellement actifs et les rats sexuellement inactifs. Nous n'entrerons pas dans les tentatives d'explication de cette inactivité (inexpérience, isolement, conflit, etc.) et nous nous bornerons à une étude descriptive.

De tels rats, contrairement aux animaux actifs, mis en présence d'une femelle réceptive, ne manifestent aucune activité copulatrice. Dans le test expérimental on ne constate souvent aucune activité de prélude, seule existe l'activité exploratrice, habituelle et pratiquement constante, d'un rat placé dans une situation nouvelle. Les nombreux appels de la femelle réceptive ne déterminent aucun intérêt focalisé de la part du mâle.

Si après une certaine période de cette inactivité, on introduit un second mâle sexuellement actif (n° 2) on constate l'effet suivant : le mâle actif commence presque immédiatement l'activité sexuelle préliminaire et exécute un comportement sexuel normal. Au bout de quelques minutes et souvent avant même que le mâle actif n'ait effectué sa première éjaculation, le mâle inactif commence à s'intéresser à la femelle et manifeste certaines activités de prélude : léchage, poursuite. Dans la majorité de nos expériences, après 20 minutes environ, le mâle inactif commence ses premières intromissions et se montre ultérieurement aussi actif que son congénère (fig. 3).

Nous avons également effectué des expériences, où plusieurs mâles inactifs étaient placés ensemble avec une femelle réceptive. Dans ces conditions, tous les

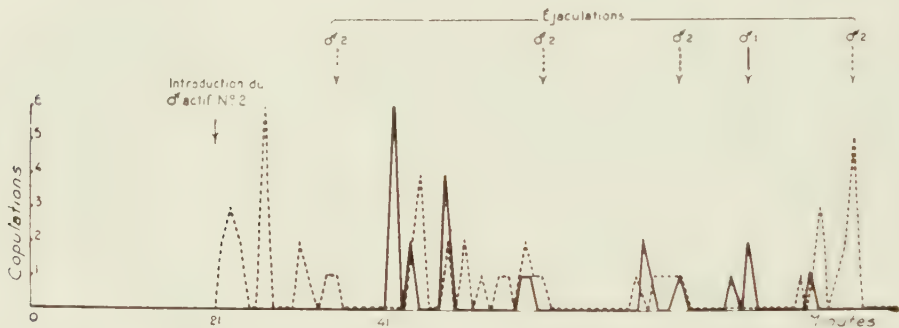


FIG. 3. — Représentation graphique d'un test de comportement sexuel : Effet de groupe.

En pointillé : Comportement du mâle actif.

En plein : Comportement du mâle primitivement inactif.

rats mâles manifestent une indifférence quasi-totale vis-à-vis de la femelle et ne présentent aucune ébauche de comportement sexuel.

L'introduction dans un tel groupe d'un rat mâle actif déclenche des phénomènes en tous points comparables à ceux que nous venons de décrire et progressivement on constate que ces différents mâles inactifs se mettent à copuler normalement.

Quand les animaux en présence sont assez nombreux (3 à 5 mâles p. ex.) on observe certains phénomènes particuliers : plusieurs mâles manifestent simultanément une activité copulatrice et poursuivent très activement l'unique femelle présente dans la cage. Plusieurs mâles courent ainsi en même temps après la femelle et dans cette poursuite se trouvent placés au hasard les uns derrière les autres, la femelle étant le chef de file. Le 1^{er} mâle copule avec la femelle, le 2^e mâle ne pouvant atteindre la femelle monte sur le 1^{er} mâle et manifeste les mouvements pelviens habituels. Le 3^e mâle en fait de même sur le 2^e, et ainsi de suite. Ce comportement très particulier suggère qu'à partir d'une certaine phase du comportement sexuel, l'excitation du mâle est suffisamment importante pour qu'il n'y ait plus nécessité absolue (du moins pendant un certain laps de temps) d'un stimulus strictement spécifique, à savoir une femelle réceptive. Tout se passe comme si le mécanisme interne mis en route par des stimulations externes très significatives et très intenses, continue à se réaliser, même si l'objet spécifique a disparu. L'expérience suivante est particulièrement intéres-

sante à cet égard. Dans le dispositif expérimental nous plaçons plusieurs rats mâles actifs et une femelle réceptive et ainsi nous augmentons l'importance des stimulations externes par un effet de groupe. Quand on constate que l'excitation sexuelle est maximale, on place un de ces rats en présence d'un jeune cobaye mâle de 200 grammes, dont la taille correspond approximativement à celle d'une femelle adulte normale. Dès l'introduction du jeune cobaye, le rat mâle le poursuit et effectue sur lui les mouvements pelviens caractéristiques.

Action de l'effet de groupe sur des animaux rendus pharmacologiquement inactifs.

— Quand on administre à des rats mâles sexuellement actifs 100 μ g de physostigmine, on provoque une crise myoclonique très importante avec tous les signes de l'hyperstimulation vagale. Si l'on place l'animal ainsi traité en présence d'une femelle réceptive dès la fin de sa crise, on constate qu'il s'écoule une longue période de latence (moyenne 40,9 mn) avant le début de tout comportement sexuel. Par contre, si l'on introduit un mâle actif non traité au début du test sexuel, cette latence initiale diminue considérablement et tombe à 22,5 mn (signification à $P = 0,01$) (SOULAIRAC et SOULAIRAC, 1951).

* * *

Ces quelques expériences soulignent l'importance des stimulations sensorielles périphériques (vision, olfaction, audition), dans le déclenchement du comportement sexuel. L'effet de groupe est tout à fait significatif à cet égard. Cela pose le problème du rôle respectif du déterminisme nerveux et hormonal dans ce comportement.

L'examen du tractus génital et des gonades d'un rat mâle normal, sexuellement inactif, ne révèle aucune différence histologique ou histochimique avec les mêmes organes d'un mâle sexuellement actif. On peut donc admettre que chez ces deux animaux, le testicule sécrète la même quantité d'androgènes et que leur taux dans le sang circulant peut être considéré comme identique. La différence existant entre ces deux animaux réside donc dans la capacité plus ou moins grande du système nerveux central de répondre à la stimulation hormonale d'abord, et ensuite aux stimulations sensorielles.

Dans nos expériences il semble bien que, à condition hormonale égale, l'animal présente ou non un comportement sexuel selon la sensibilité de son système nerveux central à l'hormone. C'est admettre dans le mode d'action de l'hormone sur les mécanismes nerveux, la notion d'un *seuil de réceptivité*. Ce seuil varie selon le métabolisme du tissu nerveux et vraisemblablement selon les facilités avec lesquelles s'établissent certaines connexions synaptiques. L'effet de groupe, en augmentant l'importance quantitative des stimulations sensorielles, permet d'atteindre le seuil de réceptivité. L'expérience à la physostigmine (sur laquelle nous reviendrons ultérieurement) conduit aux mêmes conclusions : le déclenchement du comportement sexuel normal est réglé par un équilibre entre le seuil nerveux et la quantité d'informations sensorielles. Le rôle des hormones est, vraisemblablement, d'assurer le métabolisme nerveux indispensable à l'apparition de ce seuil, au niveau de certaines structures spécifiques. C'est dans cette perspective que nous avons réalisé un certain nombre d'expériences sur les régulations hormonales du comportement sexuel.

Étude des régulations hormonales

Le comportement sexuel constitue le type de conduite le plus manifestement influencé par les sécrétions hormonales. Les effets de la castration et de l'administration ultérieure d'hormone substitutive en fournissent des preuves évidentes. Chez le Rat, l'activité sexuelle diminue considérablement après la castration, mais toutefois selon les recherches de STONE (1927) il existe des différences individuelles très nettes. Selon les mâles étudiés, la réponse copulatoire disparaît une semaine après la castration, ou parfois seulement 7 mois plus tard. Les pourcentages observés par STONE étaient les suivants pour la disparition du comportement sexuel après castration : dès le 1^{er} mois 33 p. 100 des animaux, fin du 2^e mois 45 p. 100, fin du 3^e mois 55 p. 100, fin du 4^e mois 74 p. 100, fin du 5^e mois 79 p. 100, fin du 6^e mois 91 p. 100.

STONE (1939) constate également que c'est le schéma éjaculatoire qui disparaît en premier lieu après castration à l'âge adulte. Le schéma copulatoire n'est supprimé que plus tardivement. BEACH (1944) confirme ces observations, et retrouve ces taux différentiels de permanence de l'éjaculation et de la copulation. La castration entraîne en outre progressivement une diminution d'intérêt pour la femelle en œstrus. NISSEN (1929) a montré que des rats mâles castrés franchissent moins fréquemment que les animaux normaux une grille parcourue par un courant électrique, pour atteindre une femelle en œstrus.

Des résultats identiques sont d'ailleurs obtenus chez le Rat mâle par ablation de l'hypophyse antérieure (RICHTER, 1937). Mais les rats mâles hypophysectomisés récupèrent une activité sexuelle normale et même la fertilité, à la suite d'un traitement par les hormones androgènes (NELSON et GALLAGHER, 1936).

On sait également que des rats mâles castrés avant la puberté ne manifestent aucun comportement sexuel en l'absence de traitement, mais l'administration de testostérone sur de tels animaux (castrés à l'âge de 30 jours et injectés 6 mois plus tard) permet la manifestation d'un comportement sexuel normal (MOORE et PRICE, 1938). Les travaux de BEACH et HOLZ-TUCKER (1948) ont même précisé qu'on peut obtenir le maintien d'un comportement sexuel normal chez des rats mâles castrés adultes, par l'injection quotidienne de 50 µg de testostérone. Enfin STONE (1938) a constaté que l'administration de testostérone aux rats mâles castrés entraîne la réapparition du comportement sexuel normal mais ceci par degrés : d'abord réapparaissent les activités de recherche, puis le schéma copulatoire et enfin l'éjaculation, c'est-à-dire exactement l'inverse du processus de disparition observé après castration.

Étude de la castration et de l'administration de testostérone

Nous avons repris l'étude des effets de la castration sur le comportement sexuel du rat mâle adulte et nos observations confirment, en tous points, les résultats de STONE et de BEACH. En particulier nous avons pu constater la disparition

totale de toute ébauche de comportement sexuel, entre 20 jours et 2 mois après la castration. Nous avons traité ces animaux castrés depuis 3 mois 1/2, par des doses quotidiennes de 100 µg de propionate de testostérone, et nous avons pu observer que, chez certains animaux, on pouvait obtenir après une dose totale de 300 µg, des tests normaux avec 4 éjaculations consécutives. Chez d'autres animaux la réapparition du comportement est plus lente et nécessite des doses totales de 1 000 à 1 300 µg. Toutefois, quelles que soient les différences individuelles, on observe toujours dès le 4^e ou le 5^e jour du traitement hormonal, la réapparition des intromissions, souvent assez nombreuses, entrecoupées d'intromissions incomplètes, mais n'aboutissant pas à l'éjaculation.

Au cours de ces mêmes expériences de contrôle, nous avons pu constater la spécificité de la testostérone, dans la réapparition du comportement sexuel du rat mâle castré. Nous avons observé en particulier que l'administration quotidienne de 0,05 mg de thyroxine n'entraîne la réapparition d'aucun élément du comportement sexuel.

Il nous a paru intéressant de voir si l'administration de testostérone à des rats mâles normaux était susceptible d'entraîner des modifications de leur comportement. Comme nous venons de le voir et comme nous l'avons vérifié, si l'on connaît assez bien les effets des androgènes chez le Rat mâle castré, l'action de ces hormones chez l'adulte normal, sexuellement actif, est beaucoup moins connue. BEACH (1941) a signalé que des doses excessives de propionate de testostérone font apparaître chez le Rat mâle un comportement ambo-sexuel, l'animal présentant selon les circonstances et le partenaire un comportement de mâle ou de femelle.

Dans nos expériences nous avons étudié séparément l'action de faibles et de fortes doses de testostérone.

Les doses faibles étaient représentées par une administration quotidienne de 50 µg et cette dose a été choisie à la suite des résultats de BEACH et collaborateurs (1949), qui ont montré que cette injection quotidienne suffit à rétablir le comportement sexuel chez le rat castré, et semble correspondre, approximativement, à la quantité d'hormone sécrétée normalement par les testicules. Dans notre expérience nous doublions ainsi la sécrétion normale. Nous avons observé dans ces conditions, le comportement sexuel des animaux pendant une période de 15 jours. Le comportement sexuel est modifié dans tous les éléments neuro-moteurs, seules les périodes réfractaires ne varient pas. Dès le 2^e jour (2×50 µg) l'A.N.M. subit une augmentation significative, qui se traduit par une diminution très considérable des latences d'éjaculation. Le nombre des intromissions diminue également, mais de façon moins importante, ce qui explique le sens de variation de l'A.N.M. Celle-ci se poursuit dans le même sens, tout au long de l'expérience avec certaines fluctuations. L'effet est d'ailleurs surtout net pour la 1^{re} éjaculation, la signification des variations pour la 2^e éjaculation l'étant souvent un peu moins. La valeur I subit également tout au long de l'expérience une diminution significative, surtout nette à la 1^{re} éjaculation. Le nombre des éjaculations observé en un test d'une heure, augmente légèrement à la limite de la signification statistique et cette augmentation, relativement faible par comparaison aux variations des autres éléments, s'explique en partie par l'invariabilité des périodes réfractaires.

Ces résultats montrent donc que les faibles doses de testostérone augmentent nettement le comportement sexuel en élevant l'indice d'activité neuro-motrice copulatoire et en diminuant le seuil des réflexes centraux d'éjaculation.

TABLEAU III

EFFETS COMPARÉS DE FAIBLES ET FORTES DOSES DE TESTOSTÉRONE SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MÂLE.

	NOMBRE DES ÉJACULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION			
		I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.	I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.
Normal	3,25	21,4	16,75	1,822	7,52	11,6	5,62	2,901	9,12
Testostérone :									
100 µg.	4,67*	15,2*	6,35*	2,195**	8,40	12,1	2,79*	4,244	8,58
200 µg.	3,75	15,2*	5,45*	3,584**	9,20	6,7**	1,93*	3,753	14,69
400 µg.	4,25*	14,2**	12,78	2,567*	8,42	8,3*	5,15	3,678	10,78
550 µg.	4,0	18,3	8,65	2,773*	8,12	13,4	3,35*	5,339***	12,06
700 µg.	4,0*	20,0	10,15	2,624*	8,12	8,8	3,43	4,721	10,01
Normal	2,75	23,1	19,75	1,350	6,62	15,1	8,35	1,770	7,65
Testostérone :									
5 mg.	1,52*	37,2**	17,17	2,232**	—	11,1*	6,35*	2,143	—
14 mg.	1,67**	28,1	20,25	1,195	7,12	14,8	7,80	2,410	8,85*

* significatif à $P = 0,10$.** significatif à $P = 0,05$.*** significatif à $P < 0,02$.

I représente le nombre des intronmissions.

A.N.M. représente l'Activité Neuro-Motrice.

P.R. représente les Périodes Refractaires.

Les fortes doses de testostérone produisent des effets très différents. La testostérone a été administrée à la dose de 1 milligramme par jour, pendant une période de 15 jours consécutifs. L'étude des résultats permet de classer les effets obtenus en 2 phases. Au cours de la première, qui correspond à l'administration des 5 premiers milligrammes, on observe des modifications assez nettes du comportement sexuel, se caractérisant tout d'abord par l'augmentation de l'A.N.M., surtout à la première éjaculation et également par l'augmentation de la valeur I, c'est-à-dire du nombre d'intromissions nécessaires pour l'obtention d'une éjaculation, la latence d'éjaculation ne variant pas. Le nombre des éjaculations est déjà diminué durant cette période.

La deuxième phase, qui s'étend de 5 à 15 milligrammes, est caractérisée par la réapparition de diverses constantes du comportement sans aucune variation significative avec le normal. La latence d'éjaculation, l'A.N.M., la valeur I redeviennent normaux, seul le nombre des éjaculations présente une diminution nettement significative. Ces résultats montrent donc que les fortes doses de testostérone agissent sur le comportement sexuel de façon très différente des doses faibles, et semblent faire perdre à l'hormone la plupart de ses effets spécifiques.

(Le tabl. III donne les résultats numériques de ces séries expérimentales.)

Le fait le plus marquant consiste dans la différence des effets de cette hormone spécifique, à faible et à forte dose. Sans revenir sur les modifications du schéma copulatoire que nous venons d'indiquer, nous voulons insister sur la diminution très significative du nombre des éjaculations, sous l'action des doses fortes de testostérone. Il semble que cet effet inhibiteur soit la conséquence assez directe de l'action freinatrice sur l'hypophyse antérieure de hautes doses d'hormone androgène. Un tel effet est bien connu en Endocrinologie, et a particulièrement été illustré par les travaux de COURRIER.

Action d'hormones stéroïdes non sexuelles

Dans cette série expérimentale, nous avons étudié les effets de la D.O.C.A. et de la cortisone. Il était en effet tentant d'essayer l'action de ces hormones stéroïdes. On sait que leur administration à des rats mâles castrés n'entraîne pas la réapparition du comportement sexuel. Aucun travail à notre connaissance n'a étudié leurs effets sur le comportement sexuel du mâle normal.

Action de la D.O.C.A. — Cette hormone a été administrée aux animaux à la dose quotidienne de 2 milligrammes sur une période de 16 jours. Pour essayer d'analyser les effets obtenus, il semble nécessaire d'étudier les résultats dans le temps.

Après l'administration de 4 à 6 milligrammes, il se produit une augmentation légère de l'A.N.M. sans variation de I, mais avec diminution légère des latences d'éjaculation, le nombre des éjaculations diminue faiblement.

Entre 10 et 20 milligrammes, l'A.N.M. reprend sa valeur normale cependant que se produit une diminution de I.

Entre 28 et 32 milligrammes, il apparaît une diminution de plus en plus importante de l'A.N.M., sans que soit modifiée la valeur I. Les latences d'éjaculation sont alors augmentées et le nombre des éjaculations diminue.

Enfin, si après l'administration de 32 milligrammes, on laisse pendant 10 jours

TABLEAU IV

ACTION DE LA D.O.C.A. SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MÂLE.

	NOMBRE DES ÉJACULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION			
		I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.	I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.
Normal	2,69	23,5	13,9	1,658	6,38	20,25	10,0	1,981	8,88
D.O.C.A. :									
4 mg.	1,25*	14,2	7,6*	2,077	12,31*	10,5	6,0	1,643	—
10 mg.	2,75	16,2*	10,5	1,697	8,50*	10,5	6,3	1,842	11,00
20 mg.	2,75	30,0	31,2	1,125**	7,50	13,0	6,0	1,867	10,0
28 mg.	1,50*	21,7	31,8	0,751**	10,00	7,0	4,0	1,750	9,0
32 mg.	2,25	15,4	14,8	1,107***	8,7	14,0	6,7	2,196	11,00
32 mg + 10 jours	3,25*	21,2	13,2	1,850	7,75	11,0*	5,5*	1,923	8,00

TABLEAU V

ACTION DE LA CORTISONE SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MÂLE.

	NOMBRE DES ÉJACULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION			
		I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.	I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.
Normal	3,4	23,0	14,4	1,942	6,38	12,4	6,25	2,079	7,78
Cortisone :									
8 mg.	3,0	25,0	12,5	2,056	10,5	10,5	7,0	1,392	8,0
36 mg.	0,66***	51,2**	29,0	2,329**	8,50*	—	—	—	—

* significatif à P = 0,10.

** significatif à P = 0,05.

*** significatif à P = 0,02.

les animaux sans traitement, on assiste à la réapparition des valeurs normales antérieures au traitement.

Ces résultats soulignent l'effet très peu important de la D.O.C.A. sur les éléments très spécifiques du comportement sexuel. A l'exception d'une très légère diminution de I dans la 1^{re} phase de l'expérience, les seuls éléments qui subissent une variation cyclique et significative sont représentés par l'indice général A.N.M. (tabl. IV).

Action de la cortisone. — L'hormone a été injectée à la dose de 4 milligrammes par jour pendant 12 jours.

Les effets observés peuvent également être divisés en deux périodes (SOULAIRAC et Coll., 1955). Dans la période initiale, correspondant à l'administration de 8 milligrammes, aucune modification du comportement sexuel ne se produit.

A partir des doses de 12 milligrammes et jusqu'à la fin de l'expérience, apparaissent des changements importants : l'A.N.M. augmente significativement, surtout pour la 1^{re} éjaculation et cette élévation est principalement le résultat de l'accroissement important et significatif du nombre des intromissions (I). Les éjaculations diminuent nettement. Cette évolution s'accroît de plus en plus et pratiquement, à partir des doses totales de 36 milligrammes, les animaux ne manifestent plus aucun signe d'activité sexuelle. Il se produit également une nette augmentation des allongements des périodes réfractaires (tabl. V).

* * *

Il ressort de l'analyse des effets de ces deux stéroïdes non sexuels, que leur action s'exerce de façon non homogène sur l'ensemble du comportement, faisant varier soit l'A.N.M. soit le nombre des éjaculations. En particulier, avec des doses même importantes de D.O.C.A., on ne constate pas l'inhibition de l'éjaculation, si manifeste avec la testostérone.

Ces résultats sont en accord avec les expériences de WARREN et ARONSON (1956), qui constatent chez le Hamster castré, l'absence de tout effet andromimétique de la D.O.C.A. sur le comportement sexuel et le tractus génital. Ces auteurs en concluent également que la relative persistance du comportement sexuel après castration ne dépend pas de la production d'hormone cortico-surrénale et que ni la surrénalectomie, ni l'administration de D.O.C.A. chez l'animal castré, ne modifient l'aspect du tractus génital qui dépend uniquement de l'hormone mâle. Ces résultats confirment entièrement les résultats antérieurs de SOULAIRAC et THIBAULT (1948-1949).

Action de la thyroïde sur le comportement sexuel

Parmi les glandes endocrines susceptibles d'intervenir sur le comportement sexuel, il faut citer en premier lieu la thyroïde. Il est incontestable que l'administration d'hormone thyroïdienne à des rats castrés est incapable de faire réapparaître un comportement sexuel normal, les récepteurs sexuels mâles ou femelles n'étant sensibles pratiquement qu'aux hormones spécifiques. Toutefois il est indéniable que l'équilibre thyroïdien joue un rôle très important dans les manifestations externes de différents comportements.

En effet, l'administration de thyroxine (ou encore la thyroïdectomie) à des

TABLEAU VI
EFFETS DE LA THYROXINE ET DU THIOURACILE SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MALE

	NOMBRE DES ÉJACULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION			
		I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.	I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.
Normal	3,28	39,0	23,9	1,631	5,5	19,6	8,7	2,253	6,5
Thyroxine	1,33***	42,9	28,4	1,510	10,8***	22,1	14,7**	1,510	> 15,0***
Normal	2,67	16,3	11,3	1,442	6,6	11,7	7,3	1,603	8,7
Thiouracile. . . .	1,12***	31,1*	26,6**	1,169	7,7	18,0*	9,1	1,978	> 12

* significatif à $P = 0,10$.

** significatif à $P = 0,05$.

*** significatif à $P < 0,02$.

animaux normaux a donné des résultats assez souvent contradictoires. COLLIAS (1946) constate que l'administration de doses importantes de thyroxine entraîne une diminution considérable du comportement sexuel chez la Poule domestique. WOITKEWITSCH (1940) observe qu'après thyroïdectomie chez le Coq, les testicules régressent et la spermatogénèse s'arrête. Il se produit une disparition progressive des caractères sexuels secondaires, en même temps qu'il y a une réduction considérable du comportement sexuel. L'administration de thyroxine rétablit à la fois les caractères anatomiques et psychologiques des animaux. RICKEY (1925) signale que les rats mâles thyroïdectomisés n'ont plus d'activité sexuelle, alors que les femelles soumises à la même opération ont un comportement sexuel normal. BEACH (1942), même en utilisant de fortes doses de thyroxine, n'obtient pas d'augmentation du comportement sexuel chez les rats mâles normaux et n'observe aucune restauration chez les rats mâles impuissants.

Nous avons repris cette étude de la thyroïde et nous avons utilisé deux séries expérimentales :

Action de la thyroxine sur le rat normal. — Les animaux recevaient une dose quotidienne de thyroxine de 0,5 milligramme par jour pendant 6 jours. Les résultats globaux peuvent se résumer de la manière suivante :

Les deux premiers jours du traitement, il se produit une diminution progressive du comportement sexuel. A partir du 3^e jour, les tests d'activité sexuelle deviennent, pour la plupart, complètement négatifs, les animaux ne présentant ni éjaculation, ni tentative de copulation. Dès la fin du traitement le comportement sexuel redevient normal.

Une analyse un peu plus fine de ces modifications est intéressante, car elle permet de préciser sur quels éléments du comportement sexuel agit la thyroxine. L'action essentielle porte sur le nombre des éjaculations qui diminue jusqu'à devenir nul. Si l'on calcule la moyenne globale des éjaculations par test, après thyroxine, en comparaison avec la moyenne éjaculatoire normale, on constate qu'elle passe de 2,64 à 1,0, différence significative à $P = 0,01$. Par contre tant que subsiste le phénomène éjaculatoire, le nombre des intromissions nécessaires pour provoquer une éjaculation (I) et le facteur A.N.M. ne varient pas, ce qui revient à dire que c'est essentiellement sur l'éjaculation que porte l'action de la thyroxine. On ne constate pas d'effet sur les activités neuro-motrices proprement dites (tabl. VI).

Action de la thyroïdectomie par les anti-thyroïdiens de synthèse. — Nous avons utilisé le benzyl-thiouracile par voie orale, mélangé à la nourriture des animaux. On peut ainsi résumer les résultats généraux.

— Pendant les 4 premiers jours du traitement (100 mg), apparaissent progressivement des modifications du comportement sexuel : les éjaculations diminuent et les P.R. s'allongent.

— Au 8^e jour de l'expérience (150 mg), tous les animaux ont un comportement sexuel très perturbé : il persiste encore quelques intromissions, mais il n'y a plus aucune éjaculation.

— Au 11^e jour (190 mg) ces troubles persistent.

— A partir du 14^e jour (210 mg), on note, assez fréquemment, une légère reprise d'une activité sexuelle normalement exécutée.

— Après l'arrêt du benzyl-thiouracile, le comportement sexuel redevient qualitativement et quantitativement normal, dans les 5 à 8 jours.

Bien que dans cette expérience, le trouble majeur porte encore sur la diminution puis la disparition des éjaculations (la moyenne passe de 2,64 à 0,56,

TABLEAU VII
ACTION DU STILBÆSTROL SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MALE

	NOMBRE DES ÉJACULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION			
		I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.	I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.
Normal	2,17	35,8	17,5	2,152	7,5	25,8	12,7	1,907	9,0
Stilbæstrol :									
12 mg.	1,67	53,6	33,7*	1,485*	6,7	19,6	10,4	2,318	11,5
15,4 mg.	0,55***	33,6	29,6	1,152	—	19,3	9,0	2,412	—

* significatif à $p = 0,10$.

** significatif à $p = 0,05$.

*** significatif à $p < 0,02$.

significatif à $P = 0,001$), l'analyse des troubles sexuels souligne quelques autres effets : le thiouracile provoque une légère augmentation du nombre des intromissions nécessaires pour une éjaculation, en même temps qu'un allongement de la durée de la 1^{re} latence d'éjaculation. De ce fait, le coefficient A.N.M. n'est que très peu modifié. Cette thyroïdectomie chimique intervient donc sur le mécanisme éjaculatoire lui-même (comme la thyroxine), mais aussi sur la sensibilité du réflexe éjaculatoire. On ne note aucune action sur l'activité neuromotrice proprement dite (tabl. VI).

Un fait curieux mérite également d'être signalé : l'hyperthyroïdie aussi bien que l'hypothyroïdie diminue le comportement éjaculatoire, et cet effet semble montrer qu'on ne peut pas attribuer à la thyroxine une action facilitatrice sur les centres nerveux des réflexes génitaux. Cela s'oppose à la notion d'une sensibilisation possible des récepteurs périphériques par la thyroxine.

Action du diéthylstilboestrol sur le comportement sexuel

Le diéthylstilboestrol (trans-3, 4 *bis* (*p*-hydroxyphényl)-hex-3-ène) est un corps synthétique doué de propriétés œstrogéniques. En outre, il a été fort utilisé pendant un certain temps, pour le chaponnage des poulets en raison de son action antigonadotrope très intense. Aussi nous-a-t-il paru intéressant d'étudier son action sur le comportement sexuel du rat mâle. Cela permettait ainsi d'éviter l'emploi d'un œstrogène naturel, dont les actions biologiques risquaient d'être encore plus complexes.

La substance a été administrée aux animaux de la façon suivante : dans un 1^{er} temps, on effectue une implantation sous-cutanée de 12 milligrammes, suivie 15 jours plus tard par des injections sous-cutanées de 0,5 mg, puis de 0,8 mg tous les 5 jours. Les animaux reçoivent au total 15,4 mg de substance.

Les effets observés sont assez homogènes et semblent suivre l'imprégnation progressive de l'organisme par le produit (tabl. VII). Dans les 15 premiers jours après l'implantation, on observe une élévation du nombre des intromissions et des latences d'éjaculation. Ces deux augmentations, assez strictement parallèles, deviennent significatives à la fin du traitement par injection. Ce parallélisme n'entraîne de ce fait aucune modification de l'A.N.M. Le nombre des éjaculations diminue progressivement de façon très significative, pour atteindre une valeur moyenne égale à 0,55 par test.

Un phénomène curieux à signaler est l'apparition, à la fin de l'expérience, de tests expérimentaux sans aucune éjaculation, mais où l'animal accomplit de très nombreuses intromissions. Tout se passe comme si, à cette période du traitement, le seuil du réflexe d'éjaculation est tellement élevé, que même la sommation résultant des nombreuses intromissions effectuées ne déclenche plus sa réalisation.

Action de l'hormone corticotrope hypophysaire (ACTH), sur le comportement sexuel

L'administration d'ACTH chez l'animal provoque évidemment une augmentation importante de la sécrétion cortico-surrénalienne et en particulier de cortisone. Nous avons donc ici un autre moyen direct d'aborder le rôle du cortex

TABLEAU VIII
EFFETS DE L'ACTH SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MÂLE

	NOMBRE DES ÉJACULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION			
		I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.	I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.
Normal	2,94	24,8	17,8	1,393	7,25	15,5	8,6	1,802	9,23
ACTH (1 ^{re} période) (3 mg × 4). . .	2,75	26,9	19,4	1,386	6,04**	14,9	11,7	1,274	10,21
ACTH (2 ^e période) (1 repous). . .	2,17	18,8	11,8*	1,575	6,25	11,1**	5,2**	2,135	10,1
ACTH (3 ^e période) (3 mg × 4). . .	3,25	24,7	13,8	1,790	6,62	11,3*	5,9**	1,915	11,1

* significatif à $P = 0,10$.** significatif à $P = 0,05$.*** significatif à $P < 0,02$.

surrénal dans le comportement sexuel. Mais en plus de son action très profonde sur l'équilibre hormonal, l'ACTH est capable d'agir, assez directement semble-t-il, sur certaines structures du système nerveux central (CASTOR et Coll., 1951). De plus les recherches de TORDA et WOLFF (1950) ont montré la participation possible de l'ACTH dans les mécanismes de synthèse de l'acétylcholine.

Nous avons donc étudié l'ACTH sur le comportement sexuel du rat mâle et nous avons effectué cette expérience selon le protocole suivant : dans la 1^{re} période expérimentale, les animaux recevaient pendant 4 jours une dose quotidienne de 3 milligrammes d'ACTH en 3 injections réparties dans la journée. La 2^e phase expérimentale représente une période de 14 jours, durant lesquels les animaux ne reçoivent aucune hormone. Puis dans une 3^e phase, les animaux recevaient à nouveau 3 milligrammes par jour d'ACTH en 3 fois, pendant 4 jours. Les animaux étudiés reçurent donc un total de 24 milligrammes d'ACTH.

Les résultats de cette expérience sont les suivants :

1° On ne constate aucune modification du nombre des éjaculations.

2° Les périodes réfractaires ne varient pratiquement pas, sauf au cours de la 1^{re} phase d'administration de l'ACTH, où l'on constate une diminution de la 1^{re} P.R. qui passe de 7,25 mn à 6,05 mn (P = 0,05).

3° A la 1^{re} et à la 3^e phase de l'expérience, le nombre des intromissions nécessaires pour l'éjaculation ne varie pas de manière significative. Il en est de même des latences d'éjaculation. Au cours de la 2^e phase, le nombre des intromissions commence à diminuer à la 1^{re} éjaculation, et cette diminution est plus nette pour la 2^e éjaculation. Quant aux latences d'éjaculation, elles diminuent également dans des proportions très semblables, ce qui ne modifie pas le rapport A.N.M. (tabl. VIII).

Nous retrouvons dans ces effets assez peu nets de l'ACTH sur les différents éléments du comportement sexuel, des résultats que l'on peut rapprocher de ce que l'on observe après traitement à la physostigmine (voir tabl. XVI, p. 63), ce qui tendrait à confirmer l'hypothèse selon laquelle l'ACTH favoriserait la synthèse de l'acétylcholine dans le tissu nerveux.

*
* *

Bilan récapitulatif des actions hormonales

Il peut paraître assez difficile de donner un aperçu synthétique de l'action des différentes hormones sur le comportement sexuel mâle. Comme nous l'avons vu en exposant le détail de nos résultats expérimentaux, de nombreux éléments entrent en jeu et il est souvent difficile de saisir les paramètres valables. Toutefois, il paraît possible de dégager un certain nombre de facteurs, pouvant être considérés comme des éléments fondamentaux du comportement sexuel.

1° On peut tout d'abord admettre que l'augmentation du nombre des éjaculations dans un temps donné est un de ces éléments.

2° Le nombre absolu des intromissions (valeur I) et la valeur absolue du temps de latence éjaculatoire constituent deux autres paramètres, qui semblent également utilisables.

3° Par contre la valeur du coefficient A.N.M., ainsi que la durée des périodes réfractaires (P.R.), représentent des phénomènes latéraux, par rapport au faisceau central, constitué par les éléments du comportement sexuel énumérés plus haut.

Vu sous cet angle le tableau IX permet une comparaison de ces différents facteurs en fonction des hormones expérimentées. Une première constatation s'impose : parmi toutes les substances hormonales, seul le propionate de testostérone à *dose faible* (c'est-à-dire pratiquement physiologique) détermine des modifications du comportement sexuel, que l'on peut considérer comme une augmentation. Le nombre des éjaculations augmente, le nombre des intromissions néces-

TABLEAU IX

RÉSUMÉ DES DIFFÉRENTES ACTIONS HORMONALES SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MALE

HORMONES EXPÉRIMENTÉES	COMPOSANTES FONDAMENTALES SPÉCIFIQUES			COMPOSANTES NEURO-MOTRICES	
	Éjaculations	I	Latence éjaculatoire	A.N.M.	P.R.
Testostérone (dose faible)	+	—	—	+	=
Testostérone (dose forte)	—	+	=	+	=
D.O.C.A. (début).	—	—	—	+	
D.O.C.A. (fin)	=	—	=	—	=
Cortisone.	—	+	+	+	—
Thyroxine	—	=	=	=	—
Thiouracile.	—	+	+	=	—
Stilbæstrol.	—	+	+	—	=
ACTH.	=	—	—	=	=

+ : Augmentation.
 — : Diminution.
 = : Sans changement.

saies pour une éjaculation diminue et l'intervalle de temps nécessaire pour obtenir l'éjaculation décroît également.

Aucune autre substance hormonale utilisée ne donne un tel résultat. Seule l'administration d'ACTH produit une diminution des valeurs absolues des intromissions et de la latence éjaculatoire, sans provoquer pour autant l'augmentation du nombre des éjaculations.

Tous les autres états hormonaux étudiés déterminent une diminution du nombre des éjaculations et des variations plus ou moins cohérentes du nombre des intromissions et des latences d'éjaculation. La testostérone elle-même à forte dose produit des effets de ce type.

Tout se passe donc, pour les éléments fondamentaux du comportement sexuel, comme si un déséquilibre du système endocrinien entraînait automatiquement une perturbation inhibitrice de ce comportement. L'exception constituée par l'ACTH s'explique vraisemblablement, non par ses actions endocri-

niennes elles-mêmes, mais par d'autres effets métaboliques sur le système nerveux central, en particulier par son rôle favorisant la valorisation des mécanismes cholinergiques. En effet, c'est pendant la phase intercalaire expérimentale (c'est-à-dire durant une période d'arrêt de l'ACTH après administration quotidienne) que ces phénomènes sont particulièrement nets. Ceux-ci seraient masqués au cours des deux autres phases expérimentales, par l'action corticotrope dominante. Nous reviendrons sur ce problème dans la quatrième partie de notre travail.

Comme nous l'avons déjà dit, le coefficient A.N.M. et la durée des P.R. doivent représenter des éléments neuro-moteurs moins directement en rapport avec la valeur véritable du comportement sexuel. Comme épiphénomènes ils peuvent, dans une certaine mesure, modifier la chronologie de certains éléments du comportement, mais ils n'en changent pas la valeur intrinsèque. On peut ainsi concevoir qu'un allongement important de la durée des P.R. entraînera une diminution du nombre des éjaculations dans un temps donné; toutefois l'expérience nous a montré que l'animal exécute encore le nombre normal d'éjaculations consécutives, mais en un temps plus long. Il semble que les actions hormonales sur l'A.N.M. et les périodes réfractaires représentent surtout des effets soit sur les niveaux de vigilance soit sur certaines possibilités de réalisation neuro-motrices. C'est ainsi que l'augmentation de l'A.N.M. par des doses moyennes de D.O.C.A. et de cortisone correspondrait aux augmentations de capacité de travail musculaire constatées chez les rats par INGLE et Collaborateurs (1952).

Enfin, d'une manière plus globale, ces différents résultats montrent la relative indépendance des activités neuro-motrices et des réflexes génitaux supérieurs, dans l'ensemble du comportement sexuel. On peut également souligner le caractère assez spécifique de l'action des hormones stéroïdes sur la réalisation des activités neuro-motrices.

Rôle des structures nerveuses centrales sur le comportement sexuel mâle

Bien que depuis longtemps constatée, grâce à des preuves indirectes, la participation du système nerveux central dans l'induction et le déroulement du comportement sexuel n'a été que récemment étudiée expérimentalement et en partie élucidée. Il faut d'ailleurs signaler qu'au début, ces travaux ont surtout porté sur l'étude du comportement sexuel femelle, ayant été effectués en fonction des réactions œstrales et non en fonction de réponses neuro-motrices.

Très rapidement, les recherches expérimentales ont montré que l'ablation du néo-cortex n'entraîne que des effets souvent mineurs sur le comportement sexuel (BARD, 1936-1940). BARD et RIOCH (1937) signalent que l'ablation complète du néo-cortex, en même temps qu'une partie du rhinencéphale, une portion du striatum et la moitié antéro-latérale de chaque thalamus, n'empêche pas un comportement typique de rut chez la Chatte castrée, traitée par les œstrogènes. Toutefois les réactions motrices perdaient de leur force et de leur exactitude. STONE (1938), DAVIS (1939) signalent que la destruction de 50 p. 100 du cortex n'empêche pas l'accouplement chez le rat. BROOKES (1937) rapporte également que l'ablation complète du néo-cortex chez le lapin mâle n'inhibe pas les réactions normales d'accouplement. Dans une étude détaillée, BEACH (1940) effectue des lésions corticales d'étendues variables sur le rat mâle et constate qu'il faut enlever au moins 60 à 65 p. 100 du néo-cortex pour que disparaisse tout comportement. Encore signale-t-il que l'administration de testostérone est capable de faire réapparaître un comportement sexuel normal chez des animaux ainsi décortiqués. Mais alors que chez les animaux castrés, la réapparition de l'éjaculation nécessite l'injection d'une quantité d'androgènes supérieure à celle nécessaire au rétablissement de la réaction copulatoire, chez les rats décortiqués, copulation et éjaculation réapparaissent en même temps, avec le même taux d'hormone.

Ces diverses expériences sur le rôle du cortex dans le comportement sexuel sont loin d'être concluantes. Elles indiquent que vraisemblablement ces structures supérieures interviennent dans certaines modalités d'apprentissage, ou que leurs lésions entraînent des déficits sensoriels, rendant plus difficiles ou impossibles certains phénomènes de déclenchement du comportement par motivation externe. Aussi n'est-il pas étonnant que l'analyse des structures nerveuses, intéressées dans le comportement sexuel, ait été centrée sur d'autres régions du système nerveux central, en particulier sur l'hypothalamus.

Nous avons eu l'occasion de signaler que l'activité sexuelle constitue un mode de réponse très stéréotypé. A cet égard on peut la rapprocher d'autres réponses psycho physiologiques, intervenant dans le maintien de l'homéostasie, ou se manifestant au cours des réactions émotionnelles. Chacun de ces comportements constitue une réaction d'ensemble, dans laquelle certains éléments neuro-moteurs se déclenchent simultanément, selon une séquence définie, pour former un acte complexe dirigé vers un but spécifique. On peut donc considérer qu'une

telle réponse, ainsi schématisée, puisse être l'expression de l'activité de mécanismes particuliers du système nerveux central. Une telle conception nous conduit à en étudier la localisation et le mode d'action.

Le fait que l'hypothalamus contient des structures nerveuses nécessaires aux manifestations de la colère, qu'il intervient dans l'expression de la peur et la régulation du comportement alimentaire, suggère que cette région nerveuse peut être également en rapport avec le comportement sexuel. On sait, d'autre part, que dans un certain nombre d'espèces animales, l'hypothalamus exerce une influence très nette sur les fonctions gonadotropes de l'hypophyse. Toutefois, il faut distinguer entre le mécanisme nerveux central, qui contrôle la sécrétion des hormones sexuelles, et le mécanisme qui, sous l'influence de certains agents humoraux, est capable de déterminer un comportement. Même en admettant l'existence du premier, il n'y a pas de raison évidente d'admettre que le deuxième soit anatomiquement son voisin cérébral.

Le rôle des structures hypothalamiques dans le contrôle nerveux du comportement sexuel n'a été étudié que dans très peu d'espèces et surtout chez des femelles, où l'étude du comportement œstrien permettait souvent un abord expérimental plus aisé.

On a pu montrer que certains types de réponses schématisées dépendent de l'intégrité fonctionnelle d'une portion plus ou moins précise du cerveau. Certains auteurs ont appelé le mécanisme nerveux ainsi délimité, le « centre » de ce type de comportement. On connaît ainsi des exemples de « centres » situés dans l'hypothalamus, intervenant dans la régulation thermique, dans l'expression de la colère ou dans la régulation de la faim. Cependant dans chacun de ces cas, on a pu constater que, si la destruction de la structure ainsi localisée abolit de façon permanente la réponse globale, on peut encore provoquer, soit isolément, soit groupés, certains des éléments neuro-moteurs de la réponse. Cela indiquerait que la caractéristique essentielle d'un tel « centre » résiderait dans sa capacité de souder ensemble des réponses individuelles, formant un schéma complexe de réactions, constituant le comportement étudié. Un tel « centre » peut également servir de lieu géométrique où confluent, soit des influx nerveux afférents, soit des informations humorales, capables d'induire ou de modifier la réponse. Il est également incontestable que l'existence d'une telle structure intégratrice n'empêche pas d'autres régions du système nerveux central d'exercer sur elle des influences inhibitrices ou facilitatrices.

Les régulations nerveuses centrales d'un comportement ainsi schématisées, nous avons abordé l'étude du rôle des structures hypothalamiques dans le comportement sexuel du rat mâle.

L'étude des bases nerveuses du comportement sexuel se complique du fait de l'intervention permanente des hormones sexuelles. Chez tous les Mammifères étudiés, on sait que la castration pré-pubérale empêche le développement de toute activité sexuelle typique, tandis que la castration post-pubertaire entraîne une diminution graduelle de la fréquence et de la vigueur de la sexualité. Les mécanismes centraux d'intégration se trouvent donc sous l'influence directe ou indirecte de substances chimiques spécifiques. Chez les animaux qui ne présentent que des accouplements périodiques, l'existence de la machinerie centrale ne se révèle que pendant la période d'activité sexuelle. Pendant toutes les autres périodes de la vie de l'animal, ce mécanisme nerveux reste en sommeil et réfractaire à tous les types de stimulation externe. Aussi n'est-il pas étonnant qu'un des problèmes

majeurs posé par l'étude du comportement sexuel soit de connaître la manière par laquelle les hormones sexuelles activent les mécanismes centraux.

Il est incontestable que dans les différentes manifestations motrices, dont l'ensemble constitue le comportement sexuel, la plupart des niveaux du système nerveux central sont intéressés. BARD (1940) a montré que, du niveau spinal jusqu'au niveau diencephalique, on peut mettre en évidence des éléments du système nerveux qui interviennent dans certaines activités motrices composantes du comportement sexuel. Ainsi a-t-on pu, chez des animaux spinaux, provoquer la plupart des réactions motrices qui accompagnent directement ce comportement. C'est le cas, par exemple, de l'attitude des pattes postérieures dans le schéma d'accroupissement de la Chatte femelle. Cependant aucune expérience ne permet d'admettre que les hormones sexuelles agissent sur la moelle épinière, séparée du cerveau, en provoquant des schémas réels de comportement sexuel. Ce que l'on constate, c'est un effet des hormones sexuelles, et en particulier de la folliculine, sur les réflexes spinaux. HERREN et HATERIUS (1930) ont ainsi montré que chez le Rat, la durée du réflexe achilléen est plus longue pendant l'œstrus normal que pendant le diœstrus, plus courte chez les animaux ovariectomisés sans folliculine qu'après traitement par l'hormone.

Quand on regroupe l'ensemble des résultats expérimentaux montrant d'une part que le cortex cérébral et les formations thalamo-striaires ne sont pas indispensables à la réalisation du comportement sexuel, et d'autre part, qu'un tel comportement ne peut plus être évoqué chez les animaux spinaux, bulbaires et mésencéphaliques inférieurs, il est logique d'admettre que des structures nerveuses, particulièrement importantes, doivent être situées dans un territoire s'étendant des aires pré-optiques et septales à la partie la plus supérieure du mésencéphale, ainsi que dans la région du sub-thalamus.

DEMPSEY et RIOCH (1939) avaient constaté que, chez les cobayes femelles, une section cérébrale postérieure au plan des corps mamillaires abolissait toute réaction sexuelle après traitement par la folliculine, tandis que des sections antérieures aux corps mamillaires permettaient encore des réactions motrices normales. MAGOUN et BARD (1940) constatent également que des lésions hypothalamiques étendues chez la Chatte entraînent la disparition de tout comportement œstrien, même après traitement par la folliculine. En 1941, BROOKHARD et DEY ont rapporté des expériences montrant l'intervention directe de la région hypothalamique dans le comportement sexuel du cobaye mâle. Les animaux recevaient 3 lésions électrolytiques situées l'une sur la ligne médiane et les 2 autres latérales, à 1 millimètre de chaque côté de la ligne médiane. Ces lésions étaient faites juste en arrière du bord postérieur du chiasma optique et à 1 millimètre au-dessus de la face ventrale du cerveau, c'est-à-dire en pleine région hypothalamique antérieure. Les témoins recevaient des lésions semblables, mais situées à 6 millimètres au-dessus de la surface ventrale du cerveau, c'est-à-dire nettement en dehors de la région hypothalamique. Deux à 4 semaines après l'opération, ces auteurs constatent soit la disparition totale, soit une diminution considérable du comportement sexuel des animaux opérés, alors que les témoins restent normaux. La moitié des animaux opérés ne présentait plus aucun intérêt pour la femelle en œstrus.

Le contrôle histologique des gonades, 6 mois après l'opération, montrait que la spermatogénèse était active et qu'il n'y avait aucune atrophie des tubes séminifères ni du tissu interstitiel. L'éjaculation électrique, par le test de BATELLI

(1922), restait normale avec de nombreux spermatozoïdes très mobiles. Les auteurs en concluent que les troubles ainsi observés sont le résultat de la destruction de structures nerveuses, indispensables à la manifestation du comportement sexuel, et qu'il ne s'agit certainement pas d'une simple altération de la fonction anté-hypophysaire.

*
* *

Ces résultats expérimentaux souvent assez disparates nous ont amenée à reprendre une étude systématique du rôle possible des structures nerveuses hypothalamiques dans le comportement sexuel du rat mâle.

De nombreux auteurs avaient déjà décrit d'importantes modifications de divers comportements, à la suite de lésions localisées de ces structures. C'est ainsi que l'on connaissait les perturbations de la soif par destruction des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires (CAMUS et ROUSSY, 1913, 1914) (BAILEY et BREMER, 1921 *a* et *b*) (FISCHER, INGRAM et RANSON, 1935), ainsi que des modifications importantes du comportement alimentaire : production d'une hyperphagie, suivie d'obésité, par lésion bilatérale des noyaux ventro-médians (HETHERINGTON et RANSON 1940), (BROBECK, TEPPERMAN et LONG 1943), (SOULAIRAC, 1947) et la production d'une aphagie complète par destruction des aires latérales hypothalamiques (SOULAIRAC 1953), (ANAND et BROBECK, 1952). On savait, par ailleurs, que la destruction assez étendue des connexions entre les noyaux ventro-médians et les aires latérales provoquait également une disparition complète de tout comportement alimentaire. Nous avons donc étudié de façon systématique les effets de lésions diversement situées dans les régions antérieures, moyennes et postérieures de l'hypothalamus, principalement sur le comportement sexuel lui-même et secondairement sur les retentissements possibles de ces mêmes lésions sur les gonades et le tractus génital des animaux.

Technique expérimentale

En raison d'une certaine variabilité individuelle du comportement sexuel, les rats mâles adultes étudiés ont toujours été leurs propres témoins. Le protocole expérimental était donc le suivant : après 4 semaines de tests de comportement sexuel à l'état normal, les animaux subissaient des lésions hypothalamiques dans les localisations désirées et après l'intervention, étaient de nouveau testés pendant 6 à 12 semaines. Les animaux subissaient 2 tests de comportement sexuel par semaine, selon notre technique déjà décrite (femelle artificiellement réceptive par administration de 10 µg de benzoate d'œstradiol).

Les résultats du comportement sexuel étaient appréciés selon nos trois critères habituels :

- Nombre d'intromissions.
- Nombre d'éjaculations.
- Et éventuellement, durée des périodes réfractaires.

Les lésions hypothalamiques furent pratiquées sur l'animal anesthésié au nembutal et préalablement atropinisé, grâce à des trous de trépanation pratiqués à l'aide de la fraise dentaire. La localisation des lésions se faisait avec l'appareil stéréotaxique de Johnson-Krieg selon les coordonnées de KRIEG (1946). La lésion était produite par le passage d'un courant continu de 2 mA, pendant 30 secondes, en utilisant des électrodes isolées par un vernis et dénudées uniquement à leur pointe.

La vérification des lésions obtenues fut pratiquée par section systématique du cerveau des animaux, après coloration par la méthode de Nissl et la méthode de Gomori.

Les gonades, le tractus génital, l'hypophyse et différents autres organes furent étudiés histologiquement, de façon systématique, chez tous les animaux.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES LÉSIONS NERVEUSES ANTÉRIEURES

	SEPTUM MÉDIAN	SEPTUM LATÉRAL	BANDELETTE DE BROCA	COMMISSURE ANTÉRIEURE	BED NUCLEUS	AIRES PRÉ-OPTIQUES	NOYAUX SUPRA- CHIASMATIQUES	AIRES PÉRI- VENTRICULAIRES	AIRES HYPOTHA- LAMQUES ANTÉRIEURES	FAISCEAU DU FORNIX ANTÉRIEUR	NOYAUX SUPRA-OPTIQUES	NOYAUX VENTRO-MÉDIANS	AIRES LATÉRALES HYPOTHALAMIQUES
4 J						++		++					
5 J	+-		+-	+-	+-	++			+-				
6 J								++					
8 J		+-		++	+-	+-	+-	+-	++	+-	+-	++	+
3 D		+			+								
5 D											+-		++
6 D	+	+		++	+				++	+			+

+ : Lésions unilatérales.
 ++ : Lésions bilatérales.

Résultats expérimentaux

L'analyse des corrélations entre la localisation des lésions hypothalamiques et les effets sur le comportement sexuel nous montra très rapidement que deux niveaux hypothalamiques étaient particulièrement importants :

- Un niveau antérieur pré-optique.
- Un niveau postérieur mamillaire.

En outre, nous pûmes constater que certaines lésions, situées dans l'hypothalamus moyen, semblaient intervenir plus directement sur l'hypophyse et, de ce fait, provoquer des incidences très spéciales sur l'état des gonades et du tractus génital. Dans ce dernier cas, il ne s'agissait plus de lésions purement nerveuses hypothalamiques, mais de lésions entraînant secondairement une hypophysectomie.

LÉSIONS DU TRACTUS GÉNITAL ET DU COMPORTEMENT SEXUEL

HYSE	SPERMATO- GENÈSE	CELLULES DE LEYDIG	CANAL DÉFÉRENT	COMPORTEMENT SEXUEL			
				Intromissions		Éjaculations	
				Normal	Opéré	Normal	Opéré
male	Normale Nombreux cytes dans la lumière des tubes	Normales	Normal	97,0	36,0	2,25	0,3
male	Normale Quelques cytes dans la lumière des tubes	Normales	Normal	64,2	6,0	1,75	0,6
male	Normale	Normales	Normal	51,0	53,7	3,5	3,3
male	Normale Quelques cytes dans la lumière des tubes	Normales	Normal	67,2	4,1	2,25	0,14
male	Normale	Normales	Normal	57,7	40,7	3,0	4,6
	Normale	Normales	—	58,0	53,3	2,33	2,1
	—	—	—	65,3	68,7	2,67	0,9

: Pas de lésion.

: Lésions incomplètes.

Effets des lésions hypothalamiques antérieures

Dans ce groupe d'animaux opérés, nous avons réuni tous ceux dont les lésions se trouvent localisées dans le tiers antérieur de l'hypothalamus. Selon les animaux, les lésions intéressent plus ou moins partiellement : les noyaux septaux, médians et latéraux, les aires antérieures hypothalamiques, les noyaux arqués et péri-ventriculaires et surtout l'ensemble des aires pré-optiques médianes et latérales, et des noyaux supra-chiasmatiques. Comme le montre le tableau X récapitulatif, il semble que la région commune lésée soit surtout représentée par les aires préo-optiques, médianes et latérales, mais surtout médianes.

Dans quelques rares cas, la bandelette diagonale de Broca est lésée unilatéralement, ainsi que le nucleus proprius de la commissure antérieure (Bed nucleus).

Les figures n° 4, 5, 6 et 7 *ab*, 8 *ab*, 9 représentent le schéma de ces structures et des exemples de nos lésions expérimentales.

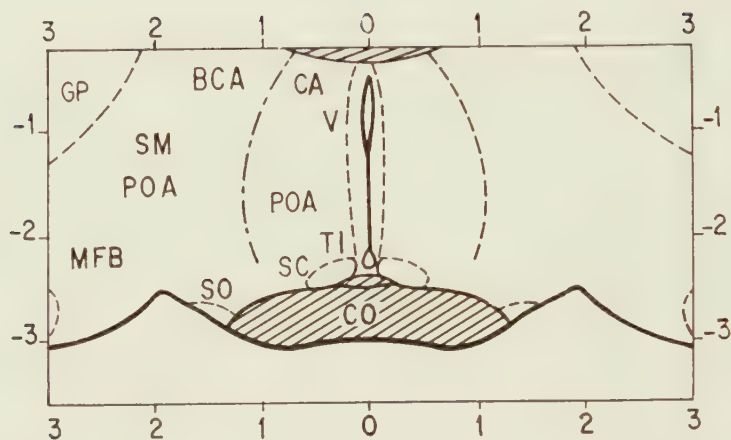


FIG. 4. — Schéma du niveau de l'hypothalamus antérieur (aires préoptiques et noyaux supra-chiasmatiques).

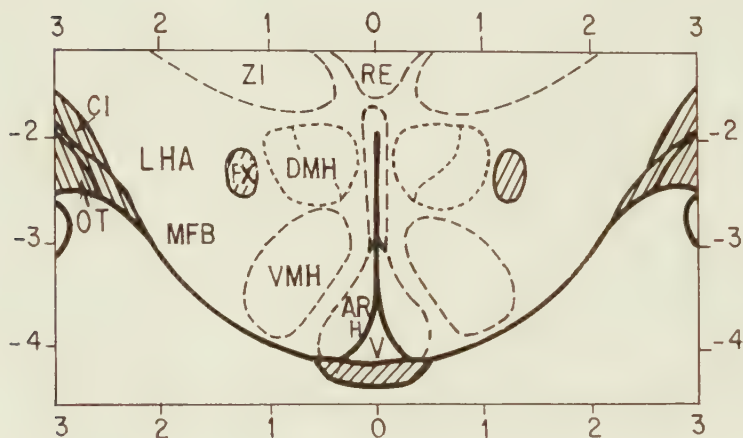


FIG. 5. — Schéma du niveau de l'éminence médiane et des noyaux arqués.

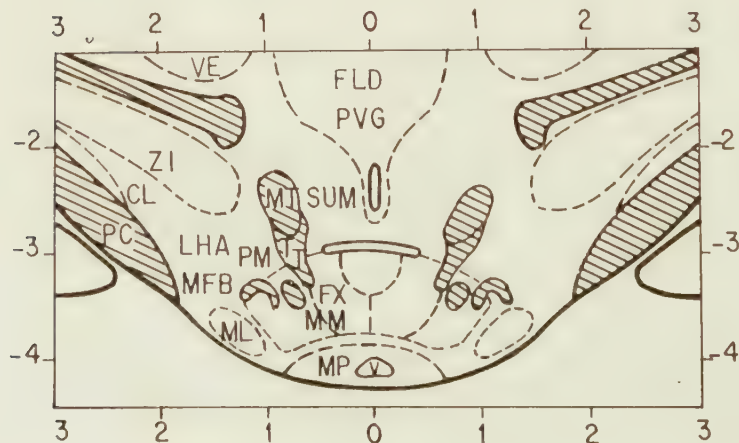


FIG. 6. — Schéma du niveau des formations mammillaires (d'après J. DE GROOT, 1959).

FIG. 7a.

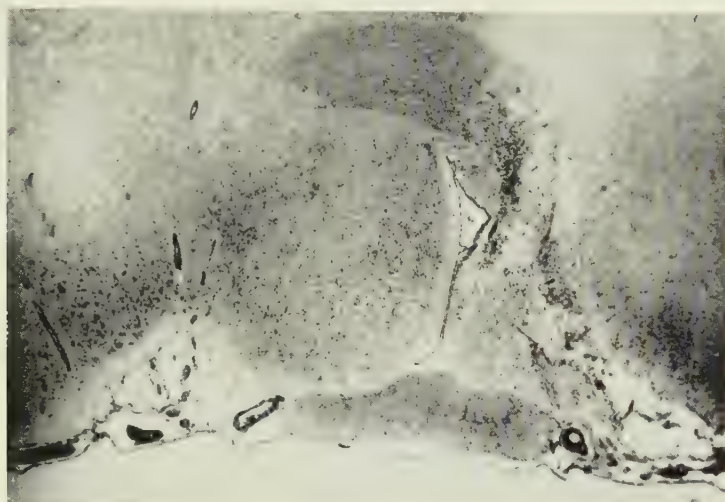


FIG. 7 (a-b). — Lésions hypothalamiques antérieures intéressant les aires préoptiques et les noyaux supra-chiasmatiques (niveau septal postérieur).

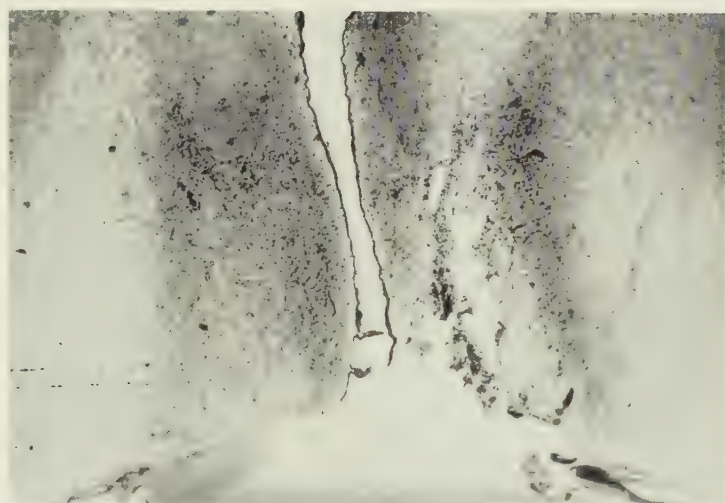


FIG. 7b.

FIG. 4, 5, 6 (ci-contre p. 32). — ÉQUIVALENCE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

CA : Com. Antérieure; BCA : Bandelette de Broca; POA : Aire Préoptique; V : Ventricule; MFB : Faisceau olfactif latéral; SM : Septum médian; SO : N. Supra-optique; SC : N. Supra-chiasmatique; CO : Chiasma optique.

ZI : Zona Incerta; RE : Noyau Reuniens; LHA : Aire hypoth. latérale; Fx : Fornix; DMH : N. Dorso-médian-Hypoth.; VMH : N. Ventro-médian-Hypoth.; ARH : N. Arqués.

MT : T. Mamillo-thalamique; PM : Pédoncules mamillaires; Sum : N. Supra-mamillaire; MM : N. mamillaire-médian; ML : N. mamillaire-latéral; MP : N. mamillaire-postérieur.



FIG. 8a.

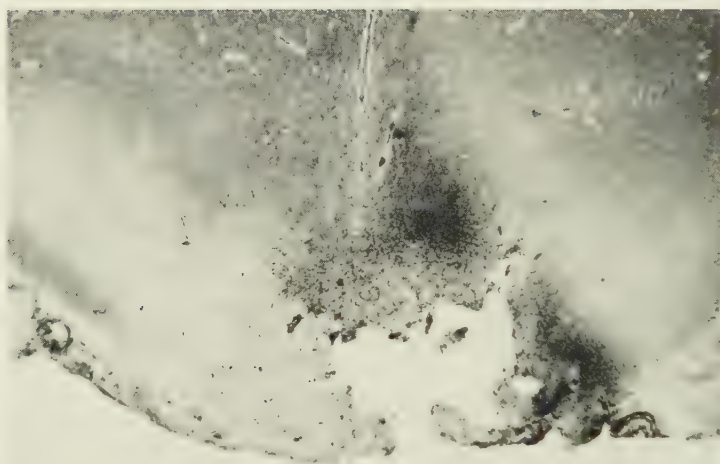


FIG. 8 (a-b). — Lésions hypothalamiques postérieures détruisant le complexe mamillaire.

FIG. 8b.

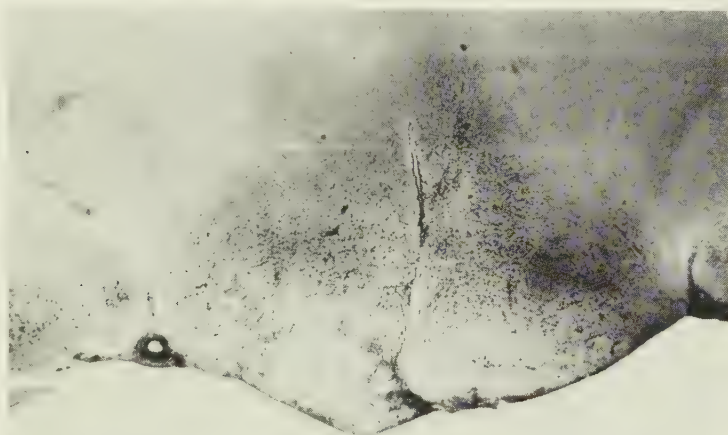
Modification du comportement sexuel. — Les animaux avec des lésions bilatérales des aires pré-optiques médianes, manifestent une disparition progressive et assez rapide de tous les éléments du comportement sexuel. Après 10 à 15 jours en moyenne, les animaux ne font plus aucune tentative de copulation, il n'y a plus d'éjaculation, et après cette période, le mâle ne manifeste plus aucun intérêt pour la femelle en œstrus.

Cette disparition progressive du comportement sexuel est intéressante car si les premiers tests post-opératoires montrent encore chez certains animaux une activité sexuelle indiscutable, on voit déjà apparaître des anomalies du comportement : les intromissions vraies se raréfient et sont souvent remplacées par des copulations, sans intromission pénienne, et les éjaculations diminuent

de nombre. Quand les lésions sont unilatérales, il est très rare d'observer des anomalies aussi importantes du comportement; cependant chez certains animaux, des lésions bilatérales partielles déterminent parfois soit une diminution quantitative du comportement sexuel, soit une modification de l'un de ses éléments constitutifs. On observe par exemple une diminution très importante du nombre des éjaculations avec un maintien d'un nombre à peu près normal d'intromissions (rat 6 D).

Étude des gonades et du tractus génital. — L'étude systématique des testi-

FIG. 9. — Lésions hypothalamiques médianes détruisant l'éminence médiane et les noyaux arqués.



cules des animaux ayant présenté des troubles du comportement sexuel après lésions antérieures, nous a permis de constater qu'il existe peu d'anomalies de la structure gonadique. Les tubes conservent un diamètre normal et la lignée spermatogénétique reste apparemment intacte. On ne constate pas d'anomalie sertolienne. Toutefois un phénomène assez particulier semble devoir être signalé : un grand nombre de tubes séminifères ont leur lumière centrale envahie par des éléments isolés de la lignée spermatogénétique, en particulier par des spermatogonies et des spermatocytes I et II. Dans certains cas on peut même parfois observer de tels éléments en cours de mitose. Ces aspects du tube séminifère rappellent les constatations faites, à la suite de lésions du cortex cérébral (SOULAIRAC et SOULAIRAC, sous presse), où l'on observe des anomalies semblables, sans perturbation décelable de l'équilibre endocrinien. Il faut d'ailleurs reconnaître qu'à l'heure actuelle, on ignore encore la pathogénie de ces troubles (fig. 10 et 11).

Le tissu interstitiel ne présente aucune modification histologique et, dans tous les cas, nous avons pu observer des cellules de Leydig et une vascularisation tout à fait normales. Le tractus génital ne montre aucune altération macroscopique ou microscopique. Les canaux déférents conservent leur structure caractéristique. Les noyaux de l'épithélium sont apicaux et l'activité enzymatique du chorion sous-épithélial (phosphatase alcaline) est celle d'animaux normaux (SOULAIRAC, 1949).

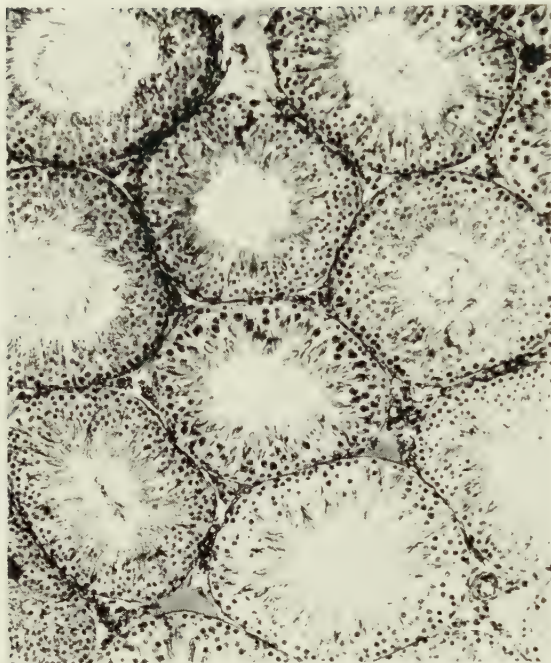
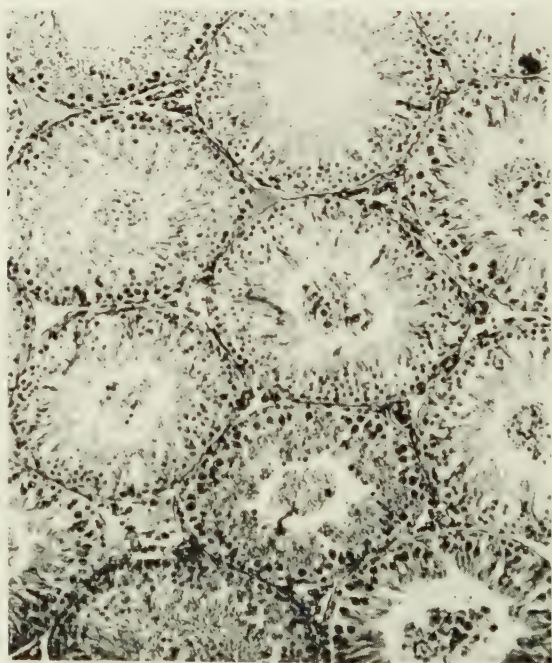


FIG. 10. — Tubes séminifères d'un testicule de Rat normal ($\times 80$).

FIG. 11. — Tubes séminifères d'un testicule de Rat porteur de lésions hypothalamiques antérieures. Aspect normal. Noter l'envahissement de la lumière centrale des tubes par des éléments isolés de la lignée spermatogénétique ($\times 80$).



Étude de l'hypophyse antérieure. — On sait que l'hypophyse antérieure du rat présente des zones de répartition spécifiques des différentes catégories cellulaires (PURVES et GRIESBACH, 1951; DESCLAUX, 1954). Les cellules gonadotropes de nature basophile sont des éléments arrondis assez volumineux, situés au voisinage immédiat des capillaires et répartis principalement dans les régions latérales postérieures juxta-post-hypophysaires et dans de petites zones antéro-latérales. L'étude systématique de ces régions gonadotropes de l'hypophyse des animaux opérés ne nous a montré aucune anomalie de la structure des cellules gonadotropes, ni aucune augmentation de la fréquence des cellules vacuolisées.

Effets des lésions hypothalamiques postérieures

Nous avons considéré comme postérieures, les lésions intéressant principalement les structures mamillaires. L'étude des cerveaux des animaux de ce groupe montre une assez bonne constance de la localisation des lésions qui atteignent les noyaux mamillaires médians et latéraux, ainsi que les noyaux prémamillaires, supra-mamillaires et mamillaires postérieurs. Parmi les autres structures touchées avec le plus de fréquence, il faut signaler des interruptions plus ou moins importantes, uni- ou bilatérales, du fornix et du faisceau mamillo-thalamique. Certaines structures telles que les ventro-médians, les dorso-médians, sont parfois touchées, mais très partiellement et unilatéralement. Les noyaux arqués sont parfois totalement désorganisés. Dans ce groupe on ne constate jamais de lésions de l'éminence médiane. Enfin les atteintes du faisceau olfactif latéral (Medial Forebrain Bundle) ne sont toujours que très partielles et unilatérales; il en est de même pour les aires latérales hypothalamiques.

En résumé, les points communs de ces différentes lésions sont :

- 1° L'atteinte constante de l'ensemble du complexe mamillaire avec surtout des lésions toujours existantes des noyaux mamillaires latéraux.
- 2° L'atteinte très fréquente des fornix et des faisceaux mamillo-thalamiques.

Modifications du comportement sexuel. — Chez tous les animaux de ce groupe, avec des lésions bilatérales des noyaux mamillaires latéraux entraînant leur destruction complète, on constate une disparition totale et irréversible du comportement sexuel. Chez de nombreux animaux, en plus des noyaux mamillaires latéraux, d'autres structures du complexe mamillaire (en particulier les mamillaires médians et les supra-mamillaires) sont également très lésées. Mais il semble que ces lésions n'entraînent pas automatiquement la disparition du comportement, tandis que nous n'avons aucun exemple d'animal avec mamillaires latéraux détruits, ayant conservé un comportement sexuel.

On ne constate pas de corrélation semblable entre la disparition du comportement et les lésions du fornix et des mamillo-thalamiques.

Le comportement sexuel disparaît d'une manière assez différente de celle produite par les lésions hypothalamiques antérieures. Ici la disparition est beaucoup plus rapide. Trois à 5 jours après l'opération, les animaux ne montrent plus aucune manifestation du schéma moteur de l'accouplement (ni bien entendu aucune éjaculation), mais continuent à présenter en présence de la femelle réceptive, une hyperactivité non dirigée. Les mâles opérés suivent la femelle, la flairent, mais ces préludes ne sont suivis d'aucune manifestation neuro-motrice spécifique. Assez fréquemment, cette hyperactivité se transforme rapidement en une conduite

TABLEAU XI. — TABLEAU RÉCAPITULATIF DES LÉSIONS NERVEUSES POSTÉRIEURES

	TRACTUS DU FORNIX	TRACTUS MAMILLO- THALAMIQUE	NOYAUX VENTRO-MÉDIAUX	NOYAUX DORSO-MÉDIAUX	NOYAUX ARQUÉS	AIRES LATÉRALES HYPOTHALAMIQUES	ÉMINENCE MÉDIANE	NOYAUX PRÉ-MAMILLAIRES	NOYAUX MAMILLAIRES LATÉRAUX	NOYAUX MAMILLAIRES MÉDIAUX	NOYAUX SUPRA- MAMILLAIRES	NOYAUX MAMILLAIRES POSTÉRIEURS	PÉDONCULES MAMILLAIRES	FAISCEAU OLFACTIF LATÉRAL
1 M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8 M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5 M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6 M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2 W	—	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—	—	—
3 W	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++	—	—	—	—
6 W	—	—	± —	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7 W	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—	—	++	—	—
9 W	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10 W	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11 W	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(1) Testicule prélevé après lésions hypothalamiques. (2) Testicule prélevé après traitement par la testostérone

HYPOPHYSE	SPERMATO- GENÈSE	CELLULES DE LEYDIG	CANAL DÉFÉRENT	COMPORTEMENT SEXUEL			
				Intromissions		Éjaculations	
				Normal	Opéré	Normal	Opéré
Normale mais hémorragique	Très nom- breux tubes désorganisés. Tides vacuo- lisées. Tétra- des et plas- modes.	Régression fibroblastique	Atrophie généralisée (Noyaux basaux)	75,5	0	3,7	0
Très hémor- ragique. Quel- ques gonado- tropes vacuoli- sées.	Désorgani- sation. Macro- spermie pauvre.	Plages de régression	Forte atrophie	50,8	0	4,0	0
Normale	Normale	Normales	Sub-normal	47,5	47,1	3,25	2,25
Normale	Légère dé- sorganisation. Quelques ti- des vacuoli- sées. Macro- spermie.	Évolution fibroblastique par plages	Normal	77,3	0	3,7	0
—	1) Tides vacuolisées. spermatogé- nèse pauvre Cell. Sertoli écrasées	1) Tissu interstitiel fibroblastique	Anormal (Noyaux basaux)	44,0	0	2,5	0
	2) Tubes vides. Tétrades et plasmodes Azoospermie	2) Identique					
—	1) Aspect identique à 2 W	1) Régression fibroblastique	Très atrophie	63,0	0	3,0	0
	2) Moins lésée que 2 W	2) Identique					
—	1) Aspect identique à 2 et 3 W	1) Régression fibroblastique	Atrophie	38,5	0	4,0	0
	2) Identique à 3 W	2) Identique					
—	1) Identique à 2 W	1) Régression fibroblastique	Atrophie	83,5	3,2	6,5	0,1
	2) Identique à 3 et 6 W	2) Identique					
—	1) Normale	1) Sub- normales	Atrophie	50,0	38,6	4,50	2,60
	2') Normale	2') Tendance fibroblastique					
—	1) Normale	1) Normales	Atrophie épithéliale Phosphatase normale	52,5	42,0	3,5	2,75
	2") Normale	2') Tendance fibroblastique					
—	1 Normale	1 Normales	Normal	70,5	58,0	4,0	3,75
	2' Normale	2' Tendance fibroblastique					

et la gonadotrophine chorionique. (2') Testicule prélevé plus tardivement (sans traitement).

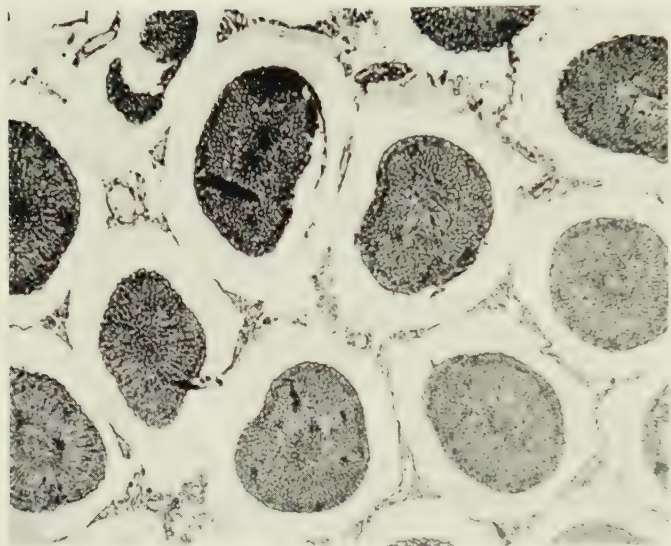


FIG. 12. — Tubes séminifères de Rat porteur de lésions hypothalamiques postérieures mamillaires. Diminution du diamètre des tubes. Raréfaction de l'interstitielle et diminution de la spermatogénèse ($\times 80$).

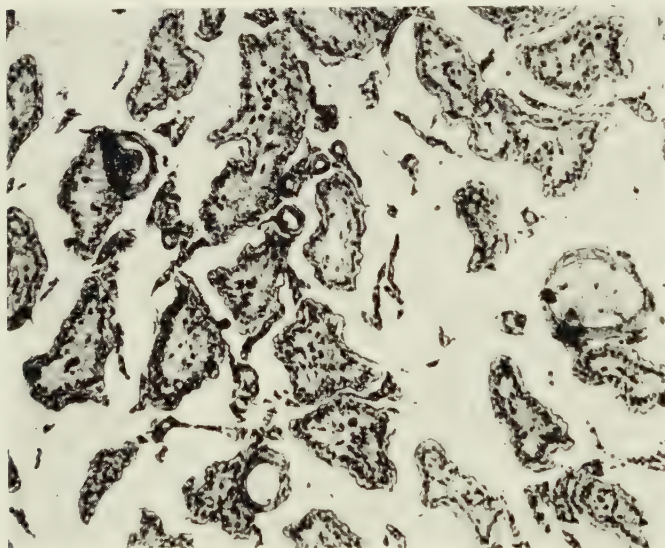


FIG. 13. — Tubes séminifères de Rat porteur de lésions hypothalamiques moyennes. Destruction de l'éminence médiane. Atrophie totale et azoospermie ($\times 80$).

d'agressivité vis-à-vis de la femelle et même de tout autre animal mis en contact. Ce phénomène nous a paru important à signaler, car il peut poser le problème de l'existence momentanée d'un phénomène exagéré de « transfert de conduite » (SOULAIRAC, 1949). Cette période d'agressivité est d'ailleurs rapidement suivie d'une indifférence quasi-totale de l'animal en situation expérimentale.

Étude des gonades et du tractus génital. — Dans nos lots expérimentaux, beaucoup d'animaux présentant une disparition du comportement sexuel possé-

daient des testicules et un tractus génital anormaux. Dans le testicule, ces anomalies sont représentées généralement par une désorganisation de la structure tubulaire et de graves perturbations de la spermatogénèse. Les tubes séminifères diminuent de diamètre et présentent un épaississement notable de leur basale. Il existe de très nombreux tubes où les noyaux sertoliens sont aplatis ou le plus souvent déchiquetés. La spermatogénèse persiste encore dans un certain nombre de tubes, mais elle se montre très appauvrie et, en particulier, on observe une importante diminution du nombre des spermatozoïdes dans la lumière des tubes. On note

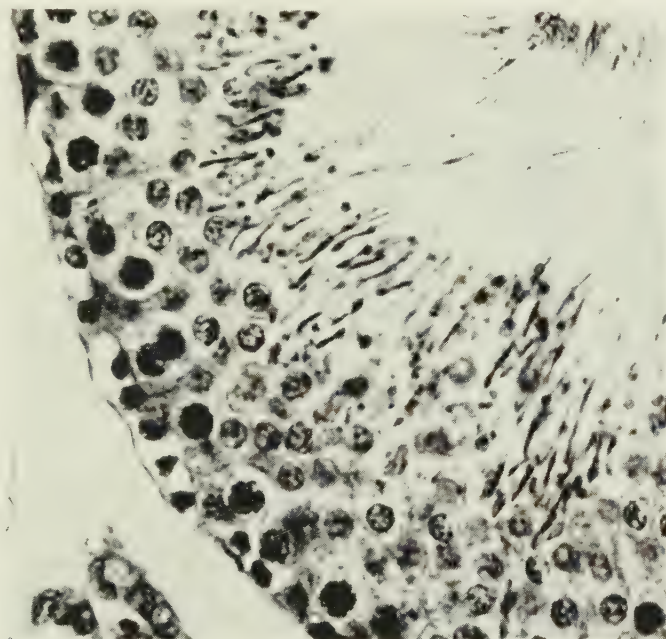


FIG. 14. — Tube séminifère d'un Rat normal ($\times 550$).

fréquemment des aspects de macrospermie. Dans d'autres tubes, en même temps qu'apparaissent ces aspects de raréfaction spermatogénétique, se produisent des anomalies encore plus importantes. Il semble que le trouble majeur soit une diminution du contenu chromatinien des cellules sexuelles. Cela peut se voir dans les spermatocytes I et les spermatocytes II, mais ce caractère semble beaucoup plus fréquent au stade des spermatides. On observe alors des images (fig. 12, 15, 16) d'une lignée spermatogénétique où la plupart des éléments germinaux sont vacuolisés et où il n'existe pratiquement plus de spermatozoïdes dans la lumière des tubes. Contrairement à ce que nous avons constaté dans le 1^{er} groupe, il n'y a pas de gonies ou de cytes dans la lumière tubulaire.

Le tissu interstitiel est pratiquement toujours altéré, et l'on note une tendance très nette vers l'involution fibroblastique, qui débute par plages isolées. Les noyaux des cellules de Leydig montrent une diminution très importante de leur chromatine et dans de nombreux cas, on constate des noyaux très involués présentant au niveau d'un de leur bord une incisure assez profonde qui leur donne un aspect de « haricot » ou « grains de café » (fig. 19). Le stade ultérieur de cette

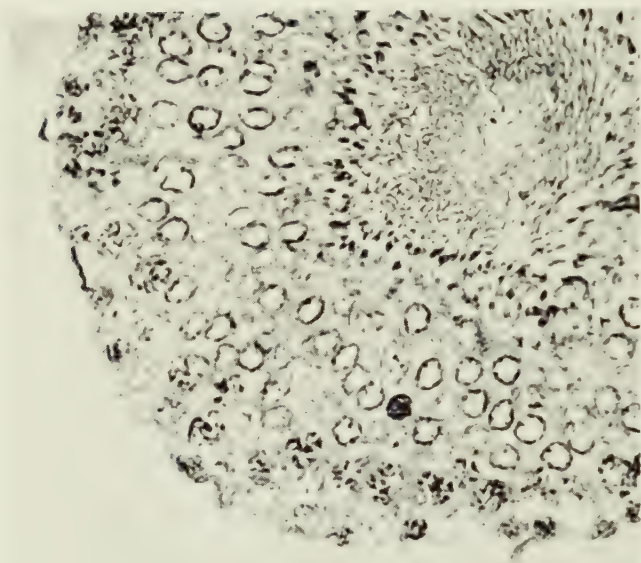


FIG. 15.

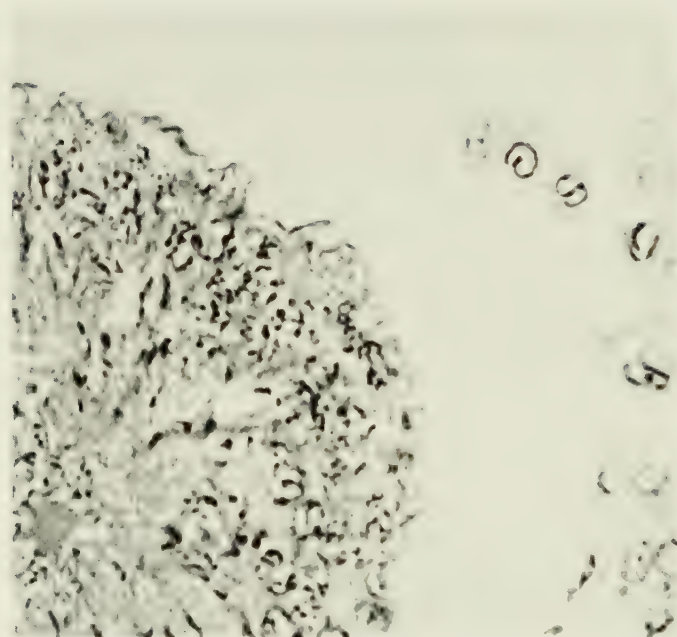
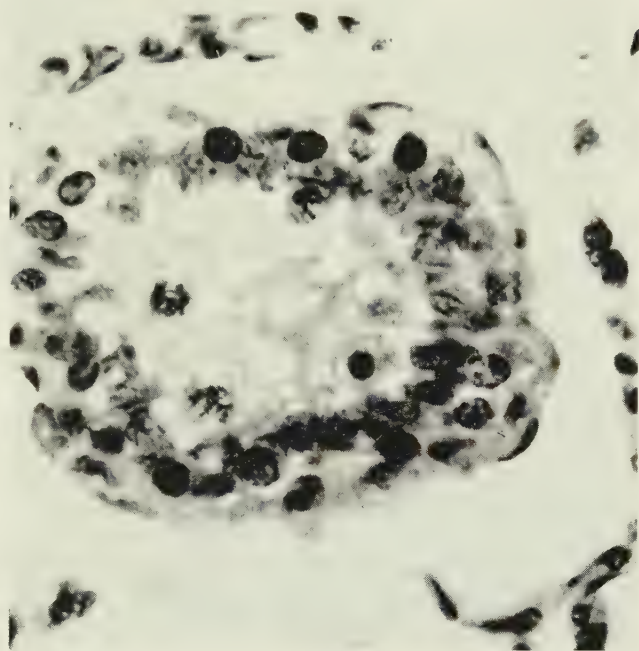


FIG. 15-16. — Tube séminifère de Rat porteur de lésions postérieures mammaires. Diminution de la spermatogénèse. Perte chromatiniennne importante (tides vacuolisées) ($\times 550$).

FIG. 16.

FIG. 17. — Tube séminifère après lésions moyennes détruisant l'éminence médiane. Azoospermie totale. Désorganisation complète du tube. Sertoli écrasées sur la paroi tubulaire ($\times 550$).



involution semble être l'allongement de tout l'élément cellulaire et sa transformation en fibroblastes qui, dans certaines plages, prennent un aspect de tourbillon centré autour d'un petit vaisseau. Dans ce lot expérimental, on ne constate jamais l'aspect classique en « échiquier » du noyau leydigien, caractéristique de l'hypophysectomie.

Les modifications du tractus génital sont assez variables et comme précédemment nous avons pu les étudier, grâce à l'examen systématique du canal déférent. Dans 75 p. 100 des cas, le canal déférent est atrophié. Il y a diminution de sa taille, aplatissement de son épithélium avec migration des noyaux en position basale et pluristratification nucléaire. L'activité enzymatique du chorion péri-épithélial (phosphatase alcaline) n'est souvent que peu modifiée et cet aspect contraste avec l'atrophie du canal lui-même. Toutefois chez certains animaux avec lésions hypothalamiques postérieures, disparition du comportement sexuel et testicules lésés, le canal déférent reste sub-normal. Cette étude comparative des troubles du comportement sexuel et des gonades montre une dissociation manifeste entre ces deux types de perturbation (fig. 22).

Nous avons vu que chaque fois qu'il y a destruction des mamillaires latéraux, il y a disparition du comportement sexuel. Nous avons pu constater que les anomalies testiculaires sont toujours accompagnées de lésions importantes du fornix ou du faisceau mamillo-thalamique ou des deux à la fois. Il semblerait même que la dégénérescence testiculaire soit relativement proportionnelle à la destruction de ces deux faisceaux. Nous devons signaler que les recherches de TRONCHETTI, MARESCOTTI et SABA (1961) ont confirmé ces résultats des lésions postérieures sur la gonade, que nous avons déjà décrits en 1956.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES LÉSIONS NERVEUSES MOYENNES

	TRACTUS DU FORNIX	TRACTUS MAMILLO- THALAMIQUE	NOYAUX VENTRO-MÉDIANS	NOYAUX DORSO-MÉDIANS	NOYAUX ARQUÉS	AIRES LATÉRALES HYPOTHALAMIQUES	ÉMINENCE MÉDIANE	NOYAUX PRÉ-MAMILLAIRES	NOYAUX MAMILLAIRES LATÉRAUX	NOYAUX MAMILLAIRES MÉDIANS	NOYAUX SUPRA-MAMILLAIRES	NOYAUX MAMILLAIRES POSTÉRIEURS	PÉDONCULES MAMILLAIRES
4 L.	+				++	±	++	+	±				
6 L.	+	±				+	++	++	±	++		++	++
7 L.		±			++	±		±					

Étude de l'hypophyse antérieure. — L'analyse histologique de l'hypophyse antérieure de ce lot expérimental ne nous a révélé aucune anomalie de structure. S'il existe chez de très rares animaux une légère prolifération vasculaire, toutes les cellules gonadotropes sont d'apparence normale. On ne peut pas constater de vacuolisation insolite de ces éléments. Ces constatations nous semblent capitales, car elles montrent que les atrophies testiculaires décrites ne sont pas dues à une hypophysectomie secondaire aux lésions hypothalamiques, mais doivent être attribuées à un trouble de l'action directe du système nerveux central sur la trophicité gonadique. Les expériences que nous rapporterons plus loin (§ 3 et 4) semblent confirmer cette hypothèse de travail.

Effets des lésions hypothalamiques moyennes

Dans certaines de nos séries expérimentales, le bilan des lésions effectuées a montré que leur localisation était plus moyenne que postérieure. Chez ces animaux, les lésions du complexe mamillaire étaient le plus souvent unilatérales et dans ce groupe, aucun animal ne présentait de destructions bilatérales des noyaux mamillaires latéraux. Par contre, nous avons pu constater la destruction de l'éminence médiane, structure qui dans nos deux autres séries n'était jamais touchée. Il faut noter la présence d'amas de tissu cicatriciel importants, témoignant de réactions gliales et conjonctives de la base du cerveau. Il n'y avait jamais lésion grave du fornix, ni du mamillo-thalamique (tabl. XII).

L'unité anatomique de ce 3^e groupe réside donc dans la lésion de l'éminence médiane et par voisinage dans l'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire (fig. 5, 9).

Effets sur le comportement sexuel. — Les lésions de l'éminence médiane provoquent également une disparition presque totale du comportement sexuel. Au cours des premiers tests post-opératoires, l'animal manifeste encore un intérêt

ATIONS DU TRACTUS GÉNITAL ET DU COMPORTEMENT SEXUEL

HYPHYSSE	SPERMATO- GENÈSE	CELLULES DE LEYDIG	CANAL DÉFÉRENT	COMPORTEMENT SEXUEL			
				Intromissions		Éjaculations	
				Normal	Opéré	Normal	Opéré
atrophie tragique s de dotope	Azoospermie totale	Aspect en échiquier	Très atrophie	34,3	0	2,3	0
phie et rganisée	Azoospermie totale	Aspect en échiquier	Très atrophie	42,0	6,6	3,0	0,17
rmale	Normale	Normale	Normal	77,3	56,0	3,0	2,14

pour la femelle réceptive, la flaire et la suit dans le dispositif expérimental. Dans certains tests on peut même observer comme une sorte d'excitation « à vide » qui cependant n'aboutit jamais à la réalisation du schéma neuro-moteur sexuel. Assez rapidement cette activité diminue et les animaux présentent de longues périodes d'immobilité, à la manière des animaux hypophysectomisés.

Effets sur les gonades et le tractus génital. — Le tableau des lésions génitales est ici beaucoup plus cohérent et constant. Le testicule est atrophié et montre une azoospermie totale. Les tubes séminifères sont destructurés, et ne contiennent plus que de très rares éléments anarchiques de la lignée spermatogénétique (fig. 13 et 17).

Le tissu interstitiel est également très modifié et raréfié. A la différence de ce qui se voit dans le 2^e groupe, la chromatine des noyaux leydigiens ne paraît pas diminuée, mais apparaît sous forme de grosses granulations disposées en « échiquier ». C'est un aspect caractéristique de l'hypophysectomie. On ne constate pas de tendance à l'involution fibroblastique (fig. 20).

Le canal déférent est constamment très atrophié. Les cellules épithéliales sont très aplaties et polystratifiées, l'activité phosphatasique alcaline du chorion a presque disparu. On peut dire qu'un tel canal déférent est très proche de celui de l'animal castré ou hypophysectomisé (fig. 23).

Étude de l'hypophyse antérieure. — Ces lésions hypothalamiques provoquent des anomalies antéhypophysaires considérables. L'hypophyse très atrophiée, hémorragique, est le plus souvent complètement désorganisée par de nombreuses infiltrations conjonctives. Les cellules gonadotropes ont pratiquement disparu ou ne sont plus reconnaissables.

Il faut également signaler que d'autres glandes endocrines (la thyroïde en particulier) sont profondément perturbées.

En résumé dans ce groupe de lésions moyennes hypothalamiques, les effets sur le comportement sexuel et sur le tractus génital peuvent être légitimement



FIG. 18.

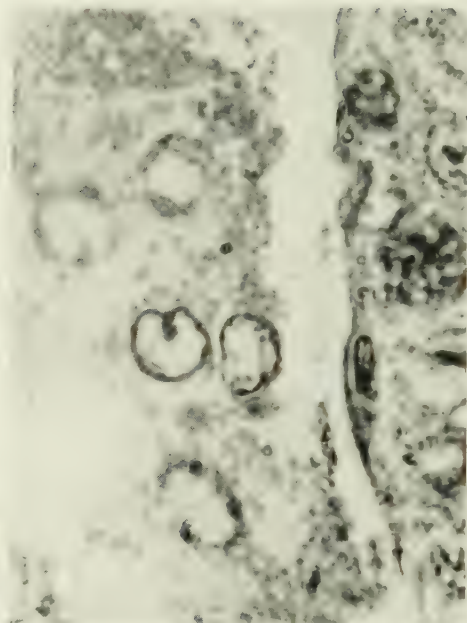


FIG. 19.

FIG. 18. — Cellules de Leydig d'un testicule normal ($\times 1200$).

FIG. 19. — Cellules de Leydig après lésions hypothalamiques postérieures. Noter l'aspect en « haricot », la vacuolisation du noyau et la disparition presque totale de la chromatine ($\times 1200$).

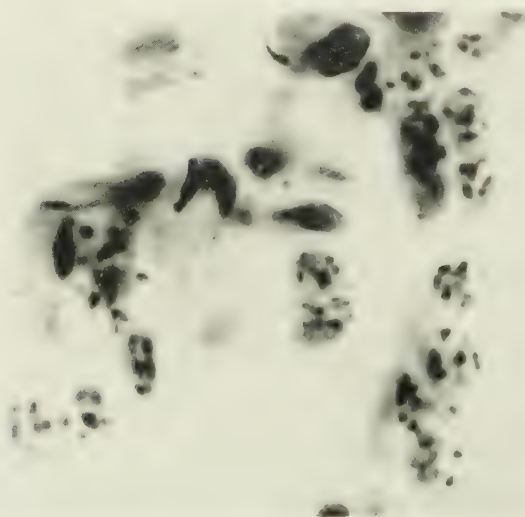


FIG. 20. — Cellules de Leydig après lésions hypothalamiques détruisant l'éminence médiane. Aspect d'hypophysectomie. Noyaux réduits et gros amas de chromatine disposés en « échiquier » ($\times 1200$).

attribués à des lésions hypothalamiques (éminence médiane) qui induisent secondairement et très rapidement un état d'hypophysectomie physiologique. La coexistence d'anomalies plus ou moins importantes des différentes glandes endocrines confirme ce fait.

Étude de l'action de la gonadotrophine chorionique et de la testostérone sur des animaux porteurs de lésions hypothalamiques postérieures

La constatation d'une disparition du comportement sexuel, accompagnée de modifications structurales aussi importantes du tractus génital, après lésions hypothalamiques postérieures, pose incontestablement le problème de la participation éventuelle de l'hypophyse antérieure dans ces troubles. Comme nous l'avons rapporté plus haut, l'étude histologique des hypophyses de ces animaux ne révélait aucune anomalie notable et en particulier aucune altération des cellules gonadotropes. S'il était difficile dans ces conditions de mettre en cause une simple insuffisance hypophysaire, on pouvait songer à une modification de réactivité des structures nerveuses ou périphériques au taux normal des hormones circulantes. Dans cette hypothèse il pouvait sembler logique d'augmenter ce taux hormonal par un apport exogène et d'analyser les résultats d'une telle hyperendocrinie expérimentale.

C'est pour essayer de répondre à ces questions que nous avons réalisé l'expérience suivante : porteurs de lésions hypothalamiques postérieures, les



FIG. 21. — Canal déférent du Rat normal. La coloration met en évidence l'activité phosphatasique normale du chorion sous-épithélial ($\times 300$).

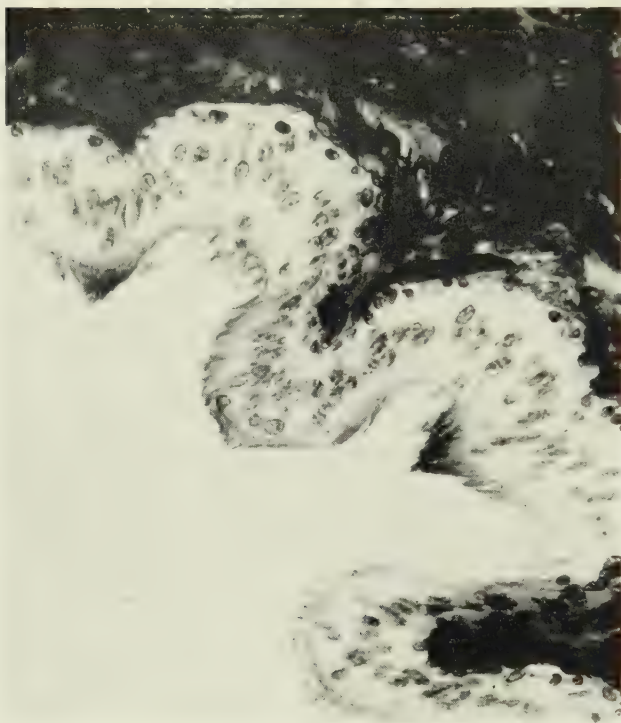
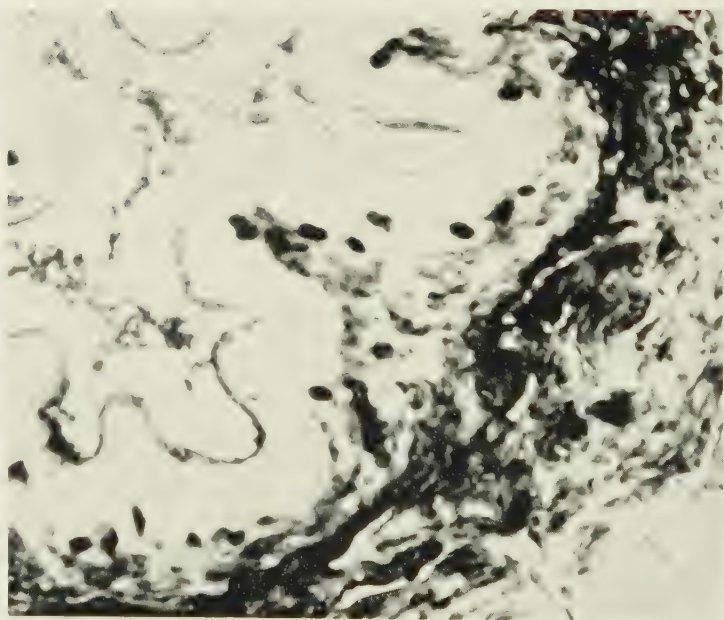


FIG. 22. — Canal déférent d'un Rat porteur de lésions mammillaires hypothalamiques. Noter la position plus basale des noyaux et leur pluristratification. Activité phosphatase normale ($\times 300$).

FIG. 23. — Canal déférent après lésions hypothalamiques moyennes (destruction de l'éminence médiane). Très forte atrophie épithéliale. Activité phosphatase très fortement diminuée ($\times 300$).



animaux étaient testés au point de vue de leur comportement sexuel qui disparaissait complètement. Six semaines après la lésion hypothalamique, les animaux subissaient l'ablation unilatérale d'un testicule, ce qui permettait d'étudier histologiquement l'état de la glande. Ils recevaient ensuite, durant une période de 15 jours, 6 injections de 25 U. de gonadotrophine chorionique, et, 2 jours après cette dernière injection, 2,5 mg de testostérone retard. Pendant toute la période d'administration des hormones, les animaux continuaient à être testés pour leur comportement sexuel. Huit jours après l'administration de testostérone, les animaux étaient sacrifiés et les prélèvements habituels effectués.

Nous devons signaler que pour étudier l'effet possible de l'hémi-castration sur des rats normaux, nous avons fait une série expérimentale de contrôle. Des rats sans lésion hypothalamique subissaient la castration unilatérale et selon le même protocole expérimental, recevaient des quantités identiques de gonadotrophine chorionique et de testostérone retard. Les pièces histologiques furent étudiées dans les mêmes conditions.

Lésions hypothalamiques. — La vérification histologique des lésions a confirmé que la destruction bilatérale des noyaux mamillaires latéraux provoquait la disparition totale et rapide de tout comportement sexuel. Parmi les animaux ainsi lésés, sur 12 tests effectués sur chaque animal, pendant une période d'1 mois 1/2, aucun des animaux ne présenta d'éjaculation, ni d'intromission.

Par contre, les animaux dont les lésions hypothalamiques ne détruisaient pas totalement les structures mamillaires latérales continuèrent à manifester un comportement sexuel à peu près normal.

Effets sur le comportement sexuel. — Chez ces animaux l'administration des deux hormones étudiées n'a jamais provoqué la réapparition d'un élément quelconque du comportement sexuel. Les réactions vis-à-vis de la femelle réceptive restent identiques à celles manifestées avant le traitement hormonal : phase d'hyperactivité au hasard, attitudes agressives intermittentes, mais aucune ébauche de copulation ni d'intromission.

Étude du tractus génital. — L'aspect le plus intéressant de cette expérience réside incontestablement dans les résultats qu'apporte l'étude du tractus génital. Notre protocole expérimental nous a fourni des données intéressantes, puisque nous avons pu comparer sur le même animal l'état d'un testicule à la suite des lésions hypothalamiques et l'état du 2^e testicule avec ces mêmes lésions puis administration de gonadotrophine et de testostérone. Les résultats sont assez surprenants. Après le traitement hormonal la désorganisation testiculaire est encore plus accentuée qu'après les lésions mamillaires seules. Dans certains cas, les rares éléments de la lignée spermatogénétique, qui persistaient encore, ont disparu. Les tubes séminifères sont alors vidés de toute structure cellulaire organisée, ils présentent une hyalinisation massive, avec une membrane péritubulaire considérablement épaissie (fig. 24). On voit également des plasmods contenant de nombreux noyaux (fig. 25). Dans d'autres cas, la régression séminifère est moins importante, mais on peut constater que l'administration des deux hormones ne provoque aucun signe de récupération de structure normale.

Le tissu interstitiel, qui subit une involution très nette après les lésions mamillaires, ne reprend pas non plus sa structure normale à la suite de ces actions hormonales. Bien que dans certains cas, il existe une certaine augmentation du

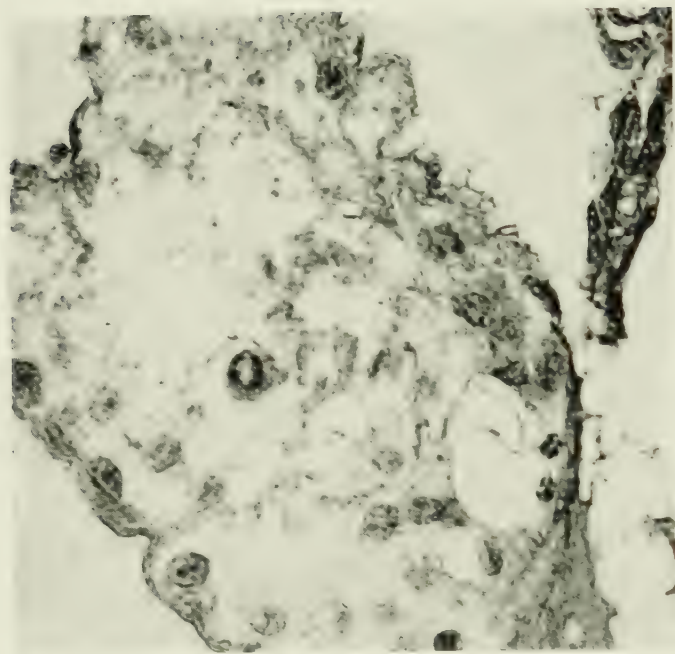


FIG. 24. — Aspect d'un tube séminifère après lésions hypothalamiques postérieures et traitement par la gonadotrophine chorionique et la testostérone. Noter l'aggravation des lésions tubulaires. Cytolyse totale de la lignée spermatogénétique ($\times 550$).

FIG. 25. — Tube séminifère après lésions et traitement à la gonadotrophine et à la testostérone. Présence de tétrades et de plasmodesmes ($\times 550$).



nombre ou du volume des cellules de Leydig, celles-ci conservent les modifications chromatinienne et les anomalies de leur affinité tinctoriale.

Le canal déférent qui n'a pu être examiné qu'au sacrifice des animaux montre les mêmes anomalies que celui des animaux porteurs de lésions postérieures. En particulier, malgré l'administration d'une dose assez importante de testostérone, l'épithélium déférentiel reste très atrophique et ses noyaux conservent des positions anormales et leur pluristratification.

En raison de ce traitement hormonal, l'étude de l'hypophyse antérieure n'a pas pu nous procurer de renseignements valables.

Enfin notre vérification sur les effets de l'hémi-castration du rat normal, suivie de l'administration des mêmes hormones, ne nous a montré aucune modification du testicule demeuré en place et en particulier aucune perturbation des tubes séminifères. Seule peut être observée une légère augmentation du nombre et parfois de la taille des cellules de Leydig.

* * *

Interprétation des effets des lésions hypothalamiques

Les résultats expérimentaux que nous avons obtenus démontrent la participation incontestable des structures nerveuses hypothalamiques dans la régulation du comportement sexuel mâle. Toutefois nous éliminerons d'emblée les effets obtenus après destruction de l'éminence médiane et par là-même de l'axe hypophyso-hypothalamique. S'il est possible que cette destruction modifie à elle seule le comportement sexuel, l'atteinte hypophysaire secondaire est trop importante et trop classique pour qu'on ne lui attribue pas l'ensemble des troubles observés.

Par contre les résultats des lésions antérieures et postérieures permettent un certain nombre de considérations sur les possibilités de régulation nerveuse.

Deux faits principaux se dégagent de nos expériences :

1° Les lésions antérieures pré-optiques et les lésions postérieures mamillaires provoquent chacune la disparition de tout comportement sexuel.

2° Seules les lésions postérieures déterminent des perturbations graves du tractus génital, sans participation hypophysaire apparente.

Puisque la lésion d'une de ces deux structures hypothalamiques supprime tout comportement, c'est que les deux sont normalement indispensables à l'exécution de la conduite et il faut admettre que leur fonctionnement synergique est nécessaire. Les structures postérieures n'agissent plus en l'absence des structures antérieures et réciproquement. Le fonctionnement normal des structures antérieures seules ne suffit pas à assurer la permanence du comportement.

On pourrait ainsi présenter un schéma général du fonctionnement de ces structures. Les formations antérieures (région pré-optique) recevraient l'ensemble des stimulations motivantes (stimulations sensorielles diverses, activations néo-corticales et rhinencéphaliques, etc.) qui y seraient intégrées puis transmises aux formations postérieures. Celles-ci à leur tour seraient ainsi activées et donneraient alors naissance à des stimulations intervenant directement dans les réactions neuro-motrices et dans l'exécution des réflexes génitaux. Ces structures postérieures possèderaient donc des éléments nerveux contrôlant les gonades et

les organes génitaux. En effet le déterminisme des réactions neuro-motrices et des réflexes génitaux ne semble pas du même type. Nous l'avons longuement montré dans notre étude des actions hormonales et nous avons pu mettre en évidence leur dissociation expérimentale. En particulier, la quantité d'hormone sexuelle circulante interviendrait directement dans leur fonctionnement, en modifiant leur seuil d'excitabilité. Des expériences récentes (SOULAIRAC et Coll., 1962) ont montré, par la technique des électrodes chroniques implantées chez le Rat, que des doses paraphysiologiques (50 μ g) de testostérone abaissent le seuil d'excitabilité de la formation réticulaire du mésencéphale antérieur.

Le fonctionnement des structures antérieures isolées ne semble pas capable de provoquer la réalisation du comportement sexuel, car dans le schéma les formations postérieures mamillaires semblent être un relais indispensable à l'exécution motrice de la conduite. Les expériences de destruction séparée de ces deux régions le démontrent.

Cependant si les formations postérieures doivent être stimulées et activées par des influx provenant de l'hypothalamus antérieur pour que puissent se réaliser les réactions neuro-motrices du comportement sexuel, seules après isolement expérimental, elles sont toutefois suffisantes pour assurer le contrôle de la trophicité génitale. Les lésions hypothalamiques postérieures ont donc des actions très complexes : elles feraient disparaître le comportement sexuel en empêchant les influx antérieurs d'activer les structures responsables du schéma spatio-temporel postural et provoqueraient l'atrophie du tractus génital en supprimant les centres trophiques. Cependant, chez les animaux à lésions postérieures, les stimuli motivants continuent vraisemblablement à être intégrés au niveau antérieur, mais ils ne peuvent plus se traduire en une conduite spécifique. Peut-être avons-nous là une explication possible des réactions d'agressivité observées chez les animaux ainsi lésés, après une certaine durée d'excitation sexuelle spécifique.

Nos connaissances anatomiques actuelles des structures hypothalamiques n'ont jamais permis de matérialiser, à l'intérieur de ces structures, des faisceaux directs antéro-postérieurs du type pré-optico-mamillaire spécialisé. D'ailleurs les lésions antérieures n'entraînent pas de phénomènes de dégénérescence dans les structures postérieures.

Bien que certains auteurs (MORIN, 1950) admettent que, par l'intermédiaire du « Medial Forebrain Bundle », il existe des connexions entre l'hypothalamus postérieur et les aires pré-optiques, il ne semble pas que ce faisceau assure des liaisons directes. Il ne paraît pas que chez les animaux où nous avons pratiqué des lésions de ce faisceau, il y ait une dégénérescence particulière de l'une ou l'autre structure. Il faut d'ailleurs souligner le rôle compensateur vraisemblable de la décussation supra-mamillaire. Il faut admettre que vraisemblablement ces liaisons antéro-postérieures sont du type polysynaptique et doivent emprunter comme trajets anatomiques toutes les structures diffuses hypothalamiques telles que la région péri-ventriculaire, une partie des aires latérales ainsi que le M.F.B. Le caractère diffus et polysynaptique de cette transmission explique également qu'il soit pratiquement impossible par des lésions relativement restreintes, d'interrompre les transmissions antéro-postérieures.

Il semble toutefois que pour les influx activateurs des structures trophiques postérieures, leur trajet soit un peu plus systématisé. Les structures mamillaires, et en particulier les noyaux mamillaires latéraux et médians, reçoivent de nombreuses fibres par l'intermédiaire des fornix et des faisceaux mamillo-thalamiques.

L'origine des influx ainsi véhiculés peut être valablement attribuée aux régions rhinencéphaliques et sans doute habénulaires. De plus les deux noyaux mamillaires latéraux seraient reliés dans les deux sens par la décussation supra-mamillaire. Nos expériences ont montré l'effet manifeste des lésions du fornix et du faisceau mamillo-thalamique sur l'intensité des troubles trophiques du testicule. Il faut enfin ajouter que des pédoncules mamillaires réunissent les noyaux mamillaires latéraux et certaines structures mésencéphaliques, en particulier le noyau interpédonculaire. A partir de ce noyau directement relié au système habénulaire partent des influx vers le bas, pour les réalisations motrices et vers le haut en direction des noyaux mamillaires latéraux. Le pédoncule mamillaire est donc un faisceau à double sens, assurant à la fois la liaison de l'hypothalamus postérieur avec les structures mésencéphaliques et la liaison du système olfacto-habénulaire avec l'hypothalamus.

Pour terminer il faut également signaler que si les structures antérieures semblent être surtout un lieu géométrique d'intégrations sensorielles, elles n'en sont pas moins susceptibles de certaines activations hormonales ou endocriniennes. Des expériences de FISCHER (1956) ont montré qu'une micro-injection de testostérone (3 à 50 μ g) dans l'aire latérale des noyaux pré-optiques, détermine une augmentation très nette du comportement sexuel du Rat mâle et parfois même déclenche l'apparition de certains éléments du comportement maternel. Ce dernier phénomène semble confirmer que cette activation pré-optique est vraisemblablement non spécifique, et détermine des conduites directement en rapport avec la valeur significative des stimulations sensorielles.

Étude neuro-pharmacologique du comportement sexuel mâle

Nos résultats expérimentaux sur le rôle des structures hypothalamiques dans le comportement sexuel ont permis de mettre en évidence des mécanismes de régulation, situés à deux niveaux différents.

Les deux structures hypothalamiques antérieure et postérieure, directement intéressées l'une et l'autre dans la composante neuro-motrice du comportement sexuel mâle, doivent toutefois représenter des systèmes neuro-fonctionnels distincts. Dans le cas des structures mamillaires, nous avons montré que la disparition du comportement neuro-moteur s'accompagne de troubles de la fonction gonadique, alors que la destruction des structures antérieures pré-optiques provoque une disparition tout aussi importante du comportement, sans intervenir cependant sur le système hormono-sexuel. Par ailleurs, l'étude des latences de disparition post-opératoires montre que les effets sont beaucoup plus rapides après lésions postérieures, qu'après lésions antérieures.

Ces données soulignent le rôle capital des structures nerveuses dans le comportement sexuel et l'impossibilité d'une régulation hormonale, si certaines structures nerveuses étaient détruites. Dans cette perspective on pouvait déjà considérer que les structures hypothalamiques postérieures représentaient le point d'impact nerveux des actions hormonales (et peut-être le lieu d'intégration de l'homéostasie sexuelle fondamentale), tandis que les structures hypothalamiques antérieures, paraissant indépendantes des stimulations hormonales, semblaient plus directement intéressées dans l'intégration des différents facteurs psycho-sensoriels du comportement. Une telle conception rapprochait les mécanismes nerveux du comportement sexuel, ainsi mis en évidence, d'autres mécanismes connus pour assurer des fonctions plus générales telle la régulation de la vigilance. On sait que les différentes recherches neuro-physiologiques ont montré la nette prédominance adrénérergique (ou sympathique) des structures hypothalamiques postérieures et la prédominance cholinérergique (ou parasympathique) des structures antérieures. Notre hypothèse de travail a donc été d'essayer de montrer que ces structures hypothalamiques, régulatrices du comportement sexuel mâle, pouvaient intervenir par des mécanismes adrénérergiques ou cholinérergiques, peut-être par les deux simultanément, et non simplement par de problématiques effets spécifiques d'une hormone déterminée sur une structure nerveuse spécialisée.

C'est dans ce but que nous avons entrepris l'étude neuro-pharmacologique du comportement sexuel mâle.

Rôle des systèmes adrénérergique et cholinérergique sur le comportement sexuel

Dans une première série d'expériences, nous avons étudié l'action de diverses substances, susceptibles de modifier de façon variable les niveaux de vigilance. On sait que les structures réticulaires du tronc cérébral ainsi que la partie posté-

rière de l'hypothalamus interviennent dans la régulation fondamentale de la veille et du sommeil, en d'autres termes dans la vigilance fondamentale. Les recherches de DELL et collaborateurs (1954), de ROTHBALLER (1956) ont montré que le principal mécanisme intéressé dans la régulation de ce type de vigilance est représenté par les stimulations sympathiques, provenant de tout le fonctionnement du système nerveux central (en particulier de toutes les stimulations nociceptives), ainsi que par un système de régulation humorale, dont le médiateur principal serait l'adrénaline. Les recherches de ces dernières années ont confirmé l'importance de cette régulation par les différentes amines biogènes et ont conduit à la notion d'une relative spécificité adrénergique de ce 1^{er} système de vigilance. Certains auteurs (DELL en particulier) ont même été jusqu'à supposer l'existence de cellules adrénocéphaliques spécialisées au niveau des structures mésencéphalo-post-hypothalamiques. A côté de ce premier système fondamental de vigilance, qui règle la veille et le sommeil et vraisemblablement aussi les grands mécanismes homéostatiques, existerait un deuxième système de vigilance intégrativement supérieur, dont le rôle essentiel serait de spécialiser et de focaliser les réactions déclenchées par la vigilance primaire. Ce deuxième système de vigilance fonctionnerait grâce à des structures nerveuses supérieures, situées dans la portion la plus antérieure de l'hypothalamus, les noyaux diffus thalamiques et certaines structures rhinencéphaliques, comme certains noyaux septaux et l'hippocampe. Il semble vraisemblable que le médiateur chimique responsable de ce type de vigilance soit à prédominance acétylcholinique et que les différentes régulations cholinergiques y jouent un rôle capital.

Pour essayer de préciser l'intervention possible de ces 2 systèmes de vigilance dans le comportement sexuel, nous avons successivement étudié certaines actions pharmacologiques susceptibles de modifier les fonctions adrénergiques et cholinergiques.

Action des substances adrénergiques. — Il est encore assez difficile de savoir quel est le médiateur adrénergique exact qui intervient au niveau du système nerveux central, mais toutefois les différentes recherches de VOGT (1954) semblent montrer que les catécholamines centrales sont constituées de 90 p. 100 de nor-adrénaline et de 10 p. 100 d'adrénaline. Dans ces conditions la forme méthylée des catécholamines, d'origine médullo-surrénale, ne jouerait normalement qu'un rôle secondaire dans les mécanismes centraux, alors que son action est capitale au niveau des structures périphériques. Le médiateur spécifique central serait la nor-adrénaline dont la production semble se faire en grande partie au niveau même des structures nerveuses centrales et, en particulier, dans les régions mésencéphalo-post-hypothalamiques (VOGT, 1958). Ces précisions sont nécessaires pour essayer de comprendre les actions assez différentes de l'adrénaline et de la nor-adrénaline, que nous avons observées sur le comportement sexuel.

ACTION DE LA NOR-ADRÉNALINE. — La nor-adrénaline a été administrée par voie intrapéritonéale à la dose de 15 et de 30 μ g par animal (50 à 100 μ g/kg). Dans ces conditions on constate que des animaux antérieurement testés et sexuellement actifs ne manifestent plus aucun comportement sexuel en présence d'une femelle réceptive. Cet effet se produit très rapidement (10 à 15 mn) et dure pendant plusieurs heures. Passé ce délai, l'animal manifeste à nouveau un comportement sexuel normal.

Ces effets inhibiteurs de la nor-adrénaline sont encore plus spectaculaires

TABLEAU XIII
ACTION DE L'ADRÉNALINE SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MÂLE

	NOMBRE DES ÉJA- CULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION				3 ^e ÉJACULATION			
		I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	P.R.	I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	P.R.	I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	P.R.
Normal. . . .	3,09	19,0	14,31	1,328	6,74	11,56	9,43	1,226	7,57	9,70	6,2	1,564	10,57
Adrénaline (50 µg/kg). .	5,0**	14,42	11,67	1,235	6,33	12,67	6,50*	1,950	7,33	9,40	6,1	1,541	10,67

* significatif à $P = 0,10$.

** significatif à $P = 0,05$.

*** significatif à $P < 0,02$.

dans l'expérience suivante : un mâle, mis en présence d'une femelle réceptive, commence ses activités sexuelles normales et reçoit au cours d'une période active d'intromissions 15 μg de nor-adrénaline. Il est immédiatement remis en présence de la femelle et l'on constate qu'après de nouvelles intromissions, tout comportement sexuel s'évanouit dans les quelques minutes qui suivent. Des expériences de contrôle nous ont montré qu'une telle manipulation de l'animal, même avec piqure, mais sans administration de nor-adrénaline, n'interrompt que quelques instants le comportement sexuel qui reprend très rapidement et souvent même de façon exacerbée.

ACTION DE L'ADRÉNALINE. — L'adrénaline provoque des modifications du comportement sexuel nettement différentes selon les doses.

— Aux fortes doses (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, par voie intrapéritonéale) on observe assez fréquemment une rapide inhibition stuporeuse généralisée : l'animal cesse toute activité et s'endort dans un coin de la cage.

— Aux doses plus faibles (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) l'adrénaline provoque des modifications du comportement sexuel qui sont intéressantes à analyser (tabl. XIII) :

1° Il se produit une augmentation significative ($P = 0,05$) du nombre des éjaculations qui passe en moyenne de 3,09 à 5,0.

2° Il ne se produit aucune modification significative du nombre des intromissions précédant les différentes éjaculations.

3° Les latences d'éjaculation ne diminuent que très faiblement (la variation de la latence de la 2^e éjaculation n'est significative qu'à $P = 0,10$).

4° Le coefficient A.N.M. ne présente une variation significative qu'au cours de la 2^e période pré-éjaculatoire : le coefficient passe alors de 1,226 à 1,950.

5° Les périodes réfractaires ne montrent aucune variation.

ACTION DE LA *d*-AMPHÉTAMINE. — La *d*-amphétamine est classiquement considérée comme une substance sympatho-mimétique bien qu'en réalité, ses différentes actions physiologiques ne calquent pas complètement la stimulation adrénalinique. Le mécanisme de son action reste encore assez discuté, mais de nombreux auteurs admettent actuellement que son rôle principal serait un effet anti-amino-oxydasique. L'amphétamine interviendrait donc en inhibant plus ou moins complètement la destruction enzymatique des catécholamines. Il faut toutefois signaler que cette substance ne produit pas d'effet hypertenseur, mais qu'elle est hyperglycémiant (SOULAIRAC et Coll., 1961). Sur le plan neurophysiologique, la *d*-amphétamine est connue comme un activateur de la vigilance fondamentale et son administration provoque sur l'électro-encéphalogramme l'apparition d'ondes rapides, de faible amplitude, témoignant d'un état de désynchronisation. L'animal, traité par de fortes doses de cette substance, présente un état d'hyperactivité diffuse et une diminution importante du sommeil.

Dans nos expériences, la *d*-amphétamine a été administrée par voie intrapéritonéale, à la dose de 2 milligrammes par kilogramme, 15 minutes avant les tests. Les résultats de nos expériences peuvent se diviser en 2 parties, la 1^{re} correspondant aux 3 ou 4 premières administrations d'amphétamine, la 2^{me} correspondant aux administrations ultérieures.

Première action de l'amphétamine. — L'animal manifeste 10 à 15 minutes après l'administration de la substance, une très nette augmentation de son activité générale, qui le fait se déplacer en tous sens dans le dispositif expérimental, mais

TABLEAU XIV
ACTION DE LA *D*-AMPHÉTAMINE SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MÂLE

	NOMBRE DES ÉJA- CULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION				3 ^e ÉJACULATION			
		I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	P.R.	I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	P.R.	I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	P.R.
Normal. . . .	2,99	21,74	15,31	1,420	7,62	12,37	7,05	1,755	11,06	13,38	6,77	1,976	15,67
<i>D</i> -Amphétamine (2 mg/kg.)													
(4)	3,84**	14,55	9,16	1,590	5,65***	12,10	5,88	2,058	6,64***	10,30	4,80	2,125	9,90***

* significatif à $P = 0,10$.** significatif à $P = 0,05$.*** significatif à $P = 0,02$.

qui se spécialise rapidement vis-à-vis de la femelle réceptive. L'analyse du comportement sexuel dans cette situation expérimentale permet de constater les éléments suivants (tabl. XIV) :

- a) Augmentation moyenne mais significative du nombre des éjaculations ($P = 0,05$).
- b) Diminution très fortement significative des durées de toutes les périodes réfractaires ($P = 0,01$).
- c) Diminution non significative mais parallèle du nombre des intromissions et des latences d'éjaculation. De ce fait le coefficient A.N.M. ne change pas, par contre le coefficient I a tendance à diminuer.

Action tardive de l'amphétamine. — Vers la 4^e ou 5^e administration de la substance, les effets sur le comportement sexuel changent. Alors que l'excitation générale reste très intense, le comportement sexuel peut parfois soit totalement disparaître, soit présenter des diminutions très importantes. L'animal se promène incessamment en tous sens, mais ne semble plus capable de focaliser son attention sur la femelle réceptive.

Nous avons pu constater, au cours de ces expériences tardives, un phénomène assez curieux : les rats traités par la *d*-amphétamine manifestent souvent après l'éjaculation, une persistance de l'érection qui peut durer assez longtemps et provoquer un véritable état de priapisme. Il est possible que ce phénomène, qui semble douloureux pour les animaux, interfère avec le déroulement normal du comportement sexuel, en empêchant la reprise des activités de copulation.

Action d'un inhibiteur de la mono-amino-oxydase, l'iproniazide. — Un des moyens physiologiques d'augmenter le taux des catécholamines endogènes est de bloquer pharmacologiquement leur destruction par la mono-amino-oxydase, qui préside à la désamination oxydative des amines biogènes. Un certain nombre de substances anti-amino-oxydasiques ont été synthétisées et étudiées ces dernières années. Dans nos expériences nous avons utilisé l'une des plus classiques, l'iproniazide.

Il faut d'ailleurs signaler que cette action de l'iproniazide s'exerce à la fois sur les amines catéchiques (nor-adrénaline et adrénaline) et sur une amine indolique représentée par la sérotonine (5 H.T.). La nor-adrénaline, préservée de la désamination oxydative, s'accumule comme la sérotonine dans les tissus. Chez le rat et le lapin on observe alors une augmentation très nette de leur taux cérébral (PLETSCHER, 1957; SHORE et Coll., 1957; SPECTOR, KUNTZMAN et Coll., 1960). On sait, en outre, que l'iproniazide fait constamment remonter le taux global des amines catéchiques du cerveau, quand celui-ci a été abaissé par la réserpine.

Les amines biogènes existent sous 2 formes, combinée et libre, la forme libre étant vraisemblablement la seule active physiologiquement. On a essayé de déterminer les rapports :

$$\frac{\text{nor-adrénaline combinée}}{\text{nor-adrénaline libre}} \quad \text{et} \quad \frac{\text{sérotonine combinée}}{\text{sérotonine libre}}$$

dans le cerveau et les modifications de ces rapports à la suite d'administration d'iproniazide. D'après GIARMAN et collaborateurs (1959) et GLUCKMAN (1960), le traitement à l'iproniazide chez le rat augmente les taux de sérotonine libre et de sérotonine combinée, mais leur rapport s'abaisse, ce qui entraîne une élévation relative de la sérotonine libre. GREEN, SAWYER et ERICKSON (1959) et GREEN et SAWYER (1960) constatent une augmentation importante de la concen-

TABLEAU XV
ACTION PRÉCOCE DE L'IPRONIAZIDE (7,5 mg) SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MÂLE

	NOMBRE DES ÉJACULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION			
		I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.	I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.
Normal	2,03	21,76	19,20	1,134	7,70	12,03	10,12	1,194	8,38
Iproniazide (3 × 7,5 mg) . . .	3,60***	15,60	14,80**	1,054	6,60	7,0***	6,75*	1,037	6,75
Iproniazide (14 × 7,5 mg) . .	2,60	15,0	16,0	0,937	8,2	9,8	9,50	1,033	10,7

* significatif à $P = 0,10$.

** significatif à $P = 0,05$.

*** significatif à $P = 0,02$.

tration des 2 formes de nor-adrénaline sous l'influence de l'iproniazide, mais le rapport $\frac{\text{nor-adrénaline combinée}}{\text{nor-adrénaline libre}}$ resterait le même que chez le rat normal.

Si ces quelques considérations soulignent la difficulté d'interprétation des résultats obtenus par les inhibiteurs de la mono-amino-oxydase, elles montrent aussi l'importance de ces substances dans le métabolisme cérébral. Si les expériences d'inhibition de la mono-amino-oxydase ne permettent pas toujours de préciser quelle amine biogène est en cause, elles témoignent cependant en faveur de l'importance de la fonction amine, dans le métabolisme du système nerveux central.

Nous avons administré l'iproniazide à la dose de 2,5 mg par jour par 100 grammes, par voie sous-cutanée et le comportement sexuel a été étudié à différentes périodes de ce traitement.

1° *Au bout de 3 jours* on constate des modifications du comportement sexuel (tabl. XV).

- a) Le nombre des éjaculations est augmenté de façon très significative ($P = 0,01$).
- b) Le nombre des intromissions précédant les éjaculations diminue et cette diminution est significative à $P = 0,02$ à la 2^e éjaculation.
- c) Il y a raccourcissement significatif des diverses latences d'éjaculation.
- d) Il n'y a aucune modification des périodes réfractaires.
- e) Il se produit une légère diminution, non significative du coefficient A.N.M., alors que la valeur I diminue, ce qui implique une action favorisant l'exécution des réflexes génitaux.

2° L'analyse du comportement sexuel après *une administration plus prolongée* d'iproniazide (du 5^e au 9^e jour) montre des changements très différents. Les animaux manifestent une grande activité et une excitation plus importante au cours des tests de comportement, mais dans 60 p. 100 des cas le test est complètement négatif : il ne se produit aucune intromission.

Chez les autres animaux, pour un test d'une heure, on ne constate qu'une seule éjaculation se produisant après un nombre très réduit d'intromissions (10,5 au lieu de 21,7), ce qui semble montrer qu'il subsiste encore partiellement une facilitation des réflexes génitaux.

Après 14 jours d'administration continue, une nouvelle modification apparaît : tous les éléments du comportement sexuel reprennent pratiquement leurs valeurs du pré-traitement. Cette dernière phase expérimentale peut correspondre à une diminution relative de la capacité de production des catécholamines par le système nerveux central, ce qui diminue indirectement l'action possible de l'iproniazide.

Effets des substances agissant sur le système cholinergique. — L'acétylcholine est le moins discuté des médiateurs chimiques au niveau du système nerveux central. On admet généralement que la plupart des transmissions synaptiques se font par son intermédiaire et cette généralité d'action représente une des difficultés de cette expérimentation. Il sera nécessaire de modifier les transmissions cholinergiques de façon suffisante pour perturber les systèmes à haute spécificité, mais il sera aussi non moins nécessaire de ne pas toucher aux mécanismes qui assurent les activités fondamentales de la vie biologique. Dans cette perspective on peut espérer perturber seulement le 2^e système de vigilance dont nous avons antérieurement présenté le schéma.

TABLEAU XVI
ACTION DE LA PHYSOSTIGMINE SUR LE COMPORTEMENT DU RAT MÂLE

	NOMBRE DES ÉJACULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION			
		I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.	I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.
Normal	3,33	16,8	11,5	1,461	6,62	12,4	6,9	1,800	7,65
Physostigmine (100 µg par animal) . .	2,38***	16,2	22,5**	0,720	9,10***	7,1	9,0	0,789	14,71***

* significatif à $P = 0,10$.

** significatif à $P = 0,05$.

*** significatif à $P < 0,02$.

Action de la physostigmine. — Il est donc assez difficile de provoquer pharmacologiquement une stimulation du système cholinergique sans perturber gravement le comportement global de l'animal. L'administration directe d'acétylcholine donne des résultats très brutaux et très fugaces qui ne permettent pas l'analyse du comportement. Aussi nous sommes-nous adressé à un moyen indirect d'augmenter le taux d'acétylcholine endogène, par l'emploi d'une substance anticholinestérasiq, qui inhibe la destruction normale de l'acétylcholine fonctionnelle, au niveau du système nerveux central. Pour la marche de nos expériences il était nécessaire d'employer une substance anticholinestérasiq à action assez rapidement réversible, ce qui éliminait l'emploi des corps tels que le diisopropyl-fluorophosphate. Nous avons utilisé la physostigmine par voie intrapéritonéale à la dose de 100 µg par animal de 300 grammes environ.

Le protocole de cette expérience était le suivant : aussitôt après administration de physostigmine, les rats étaient placés dans la cage expérimentale en présence de la femelle réceptive. Une ou deux minutes plus tard, ils présentaient une crise myoclonique très caractéristique, avec décharges musculaires incessantes et violentes, inhibition totale de toute activité psychomotrice. Cette crise était accompagnée parfois d'effets latéraux de la stimulation vagale (larmes de « sang », en réalité émission lacrymale d'hémoporphyrine). Cette crise durait environ 15 à 20 minutes, les myoclonies disparaissaient et les animaux demeuraient stuporeux pendant encore 15 à 30 minutes. A ce moment-là commençait à réapparaître une activité d'auto-léchage intense, puis la reprise d'un comportement général apparemment normal. Bientôt l'animal s'intéressait à la femelle présente et le comportement sexuel se déclenchait. C'est cette phase du comportement que nous avons essayé d'analyser en admettant comme hypothèse de travail qu'il subsistait encore à ce moment une hyper-excitation cholinergique.

a) Le nombre des éjaculations est significativement diminué ($P = 0,02$).

b) On constate une augmentation à la limite de la signification statistique, des latences d'éjaculation ($P = 0,10$).

c) Le nombre des intromissions ne varie pas significativement, mais a cependant tendance à diminuer.

d) Les périodes réfractaires sont toutes considérablement augmentées de façon très significative.

En bref la valeur I diminue légèrement, mais c'est surtout le coefficient A.N.M. qui subit une très forte diminution puisqu'il passe de 1,186 à 0,572 pour la 1^{re} éjaculation et de 1,594 à 1,092 pour la 2^e éjaculation (tabl. XVI).

ACTION DE L'ATROPINE. — Parmi les nombreuses substances anticholinergiques, nous avons choisi l'atropine, en raison de sa grande maniabilité chez le Rat (cet animal supporte des doses considérables d'atropine sans manifester d'effets périphériques trop gênants) et aussi en raison de nos connaissances sur l'action neurophysiologique de cet alcaloïde. On a pu montrer expérimentalement que l'atropine intervient sur les tracés électriques corticaux et sur le comportement des animaux. BRADLEY et ELKES (1957) ont constaté que l'atropine produit une dissociation entre les activités neuro-motrices et les tracés E.E.G. L'animal atropinisé est le plus souvent hyperactif, en état de vigilance diffuse, alors que son cortex montre des ondes très synchronisées, absolument semblables à un tracé de sommeil. Ce phénomène subsiste même si l'animal est simultanément traité

par la *d*-amphétamine. L'hyperactivité peut encore s'accroître, mais le tracé cortical reste toujours du type sommeil. (Il faut cependant rappeler que la *d*-amphétamine qui produit des effets semblables sur le comportement neuro-moteur provoque des tracés corticaux très désynchronisés du type classique d'hyper-vigilance).

Nous avons administré le sulfate d'atropine par voie intrapéritonéale à la dose de 10 milligrammes par animal. Dans ces conditions, l'animal mis en présence d'une femelle réceptive ne manifeste plus au bout de 10 à 15 minutes aucun comportement sexuel. Il ne montre aucun intérêt pour le partenaire, mais reste cependant très agité, se déplaçant sans cesse dans le dispositif expérimental, reniflant partout de façon incessante. Le tableau ainsi obtenu ne peut donc pas être considéré comme un tableau d'inhibition neuro-motrice.

Dans d'autres protocoles expérimentaux nous avons administré l'atropine à des animaux en cours de réalisation sexuelle et nous avons pu constater que, très rapidement, tous les éléments de la conduite s'évanouissaient. Si l'on maintient le Rat traité par l'atropine, dans le dispositif expérimental et en présence de la femelle, on constate, après environ 2 heures, la réapparition du comportement sexuel qui, bien vite, se déroule à nouveau tout à fait normalement. Ce laps de temps correspond, d'après nos données expérimentales, à la fin de l'action de l'atropine.

L'administration d'amphétamine (0,6 mg), après extinction du comportement sexuel par l'atropine, détermine un surcroît très important d'activité générale mais n'a jamais provoqué de reprise de l'activité sexuelle.

* * *

L'ensemble de ces expériences semble bien démontrer l'intervention des systèmes adrénergiques et cholinergiques dans le comportement sexuel. On peut ainsi schématiser les résultats obtenus :

Une forte stimulation adrénergique (nor-adrénaline) entraîne une disparition complète de toute activité sexuelle, tout en maintenant l'animal en état d'hyper-vigilance.

L'inhibition par l'atropine du système cholinergique détermine des effets semblables.

Ces 2 résultats sembleraient indiquer qu'il est nécessaire que les mécanismes régulateurs de la vigilance fondamentale ne soient pas hyperstimulés, et que la réalisation du comportement sexuel nécessite un fonctionnement cholinergique normal. En l'absence de cet équilibre cholinergique, le système adrénergique est incapable d'assurer à lui seul la focalisation de la conduite.

Ces expériences nous apportent également quelques données intéressantes sur les mécanismes régulateurs des réflexes génitaux. Il semble bien que l'éjaculation dépende sur le plan réflexe de mécanismes adrénergiques, comme l'ont d'ailleurs déjà montré CROSS et GLOVER (1958). Chez le Lapin, la stimulation électrique de l'hypothalamus postérieur déclenche le réflexe éjaculatoire et les auteurs ont pu constater eux aussi la facilitation de la réponse par l'adrénaline.

Nos expériences nous permettent de constater qu'au début de l'action de l'adrénaline et de l'amphétamine, le mécanisme réflexe éjaculatoire a un seuil abaissé, puisque la réponse survient avec un nombre inférieur d'intromissions.

La stimulation cholinergique par la physostigmine confirme indirectement

ce dernier point, puisque l'on observe alors une diminution du nombre des éjaculations. Toutefois il est assez difficile de tirer des conclusions très précises car, après physostigmine, interviennent des phénomènes très nets de diminution de l'activité neuro-motrice, avec allongement des périodes pré-éjaculatoires.

Etude de différentes substances neurotropes sur le comportement sexuel

Le développement considérable des recherches pharmacologiques au cours de ces dernières années a fourni de nombreuses substances synthétiques à action neurotrope. Le mode d'action de ces substances reste encore souvent très difficile à préciser et, la plupart du temps, leur classification demeure purement clinique, soit même parfois empirique.

Toutefois, certains chefs de file ont été particulièrement étudiés et les données neuro-physiologiques et bio-chimiques permettent d'aborder, avec une certaine certitude, quelques aspects de leurs mécanismes d'action. C'est le cas en particulier de la chlorpromazine et de la réserpine (alcaloïde du *Rauwolfia Serpentina*). D'autres corps, tels que la diéthylamine de l'acide lysergique (L.S.D. 25) possèdent également des actions très importantes sur différentes conduites, mais leur mécanisme d'action reste encore très hypothétique. Les recherches biochimiques ont, par ailleurs, mis en évidence certaines nouvelles substances biologiques, anciennement connues pour leurs actions périphériques, mais qui se sont révélées posséder des effets directs sur le système nerveux central. La 5-hydroxytryptamine (5 H.T.), ou sérotonine, fait partie de ces corps et la question a été posée de savoir si elle ne représentait pas un des médiateurs chimiques du système nerveux.

Dans cette partie de notre travail expérimental, nous allons présenter successivement les effets sur le comportement sexuel de ces différentes substances : chlorpromazine, 5 H.T., réserpine et L.S.D. 25.

Action de la chlorpromazine. — L'action de la chlorpromazine a surtout été étudiée sur l'électroencéphalogramme de l'animal et sur son comportement général. Cette substance, à partir d'une dose de 2 milligrammes par kilogramme, détermine 5 à 15 minutes après son administration une augmentation des ondes lentes, un blocage complet de la désynchronisation provoquée par les stimulations sensorielles (BONVALLET, DELL et Coll., 1954; LONGO, 1960). La réaction motrice, qui suit la stimulation, est elle-même diminuée et peut parfois disparaître complètement. Toutefois LONGO signale, qu'à cette dose, l'attitude générale des animaux ne présente aucun changement visible. Ce n'est qu'à la dose de 5 milligrammes par kilogramme qu'on obtient une hypotonie musculaire marquée et des attitudes inhabituelles : chez le Lapin, pattes écartées et tête reposant sur le sol. Dans de tels cas, on observe d'ailleurs une certaine dissociation entre l'attitude de l'animal et le tracé E.E.G., dont la désynchronisation persiste pendant plusieurs minutes. DELL et collaborateurs ont en outre montré chez le Chat que la chlorpromazine est capable d'annuler les effets électroencéphalographiques de l'administration intraveineuse de 1 μ g par kilogramme d'adrénaline.

En étudiant les effets de la chlorpromazine sur les réflexes conditionnels GVISHIANI (1959) a montré qu'il se produit une réduction de l'excitabilité du cerveau dont le degré varie avec la dose injectée et le niveau initial de l'activité du réflexe conditionnel. De petites doses de chlorpromazine, 0,2 à 0,5 mg par kilogramme, injectées par voie intramusculaire pendant 5 jours consécutifs,

diminuent la valeur des réflexes conditionnels positifs chez les chiens normaux. Mais chez des animaux hypertendus, les mêmes doses raccourcissent le temps nécessaire à l'apparition de l'inhibition d'extinction. D'après cet auteur des doses de 1 milligramme par kilogramme et plus, provoquent non seulement une désorganisation de l'activité conditionnelle, mais également une chute de la pression artérielle et de la température corporelle. VOZNESENSKI (1959) signale des effets inhibiteurs de la chlorpromazine sur la composante motrice de la réaction conditionnelle de défense. La chlorpromazine peut ainsi réduire ou même supprimer l'hypertension artérielle, la tachycardie et l'arythmie sinusale, provoquées par la situation affective. L'ensemble de ces effets pourrait ainsi être attribué aux propriétés sympatholytiques très marquées de la substance et indiquerait, en outre, que les effets moteurs de la réaction de défense seraient étroitement liés à une augmentation d'activité des processus adrénérergiques dans le système nerveux central. Cependant DOBRZHANSKAYA (1959) rapporte des effets plus modulés de la chlorpromazine, qui interviendrait en fonction de l'état même du système nerveux végétatif. En présence d'une augmentation d'excitabilité dans la région sympathique du système nerveux végétatif, les réactions sympatho-adrénérergiques seraient d'abord intensifiées par la chlorpromazine et ce n'est qu'ultérieurement que se produirait la diminution puis le retour à la normale. Enfin KAADA et BURLAND (1960) signalent que la chlorpromazine exerce une action déprimante sélective sur certaines réactions d'éveil à l'environnement. L'éveil, en liaison avec la réponse d'attention et d'orientation, évoqué par le cortex, le thalamus intralaminaire, l'amygdale et la stimulation sensorielle périphérique est nettement plus sensible à la drogue que lorsqu'il est associé à la peur et à la colère, intégré dans les aires sous-corticales mentionnées.

Sur le plan biochimique, il semble que la chlorpromazine n'inhibe pas *in vivo* la désamination oxydative des amines, ni la décarboxylation des acides aminés aromatiques, ni la pénétration des inhibiteurs de la mono-amino-oxydase du sang dans le cerveau. En diminuant le taux de 5-hydroxytryptophane (5 H.T.P.), elle empêcherait l'augmentation de la sérotonine cérébrale (PLITSCHER, 1961).

La seule étude des effets de la chlorpromazine sur le comportement sexuel du rat mâle a été faite par GILLET (1960). Nous discuterons ses interprétations après l'exposé de nos résultats.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX. — La chlorpromazine a été administrée aux animaux à la dose de 3 milligrammes par jour, en injections sous-cutanées, par périodes de 5 jours consécutifs, entrecoupées chacune de 2 jours de repos. L'administration fut poursuivie ainsi pendant 5 semaines. L'analyse générale des résultats montre la rapidité de la réversibilité de l'action de la substance, car les phases de 2 jours sans traitement suffisaient, la plupart du temps, à réinstaller un état normal. D'autre part, on peut également constater qu'il semble se produire une sensibilisation à l'action de la chlorpromazine, les effets aux 4^e et 5^e périodes étant nettement plus intenses qu'aux 2 premières.

Considérées dans leur ensemble, les modifications du comportement sexuel peuvent être résumées de la façon suivante :

1° On constate une diminution progressive, très nettement significative à $P = 0,01$, du nombre moyen des éjaculations. Ces diminutions successives sont les suivantes : — 0,81 puis — 1,13 puis — 1,94 et enfin — 2,31 (la valeur normale dans cette série expérimentale étant de 2,94).

2° Le nombre des intromissions nécessaires à une éjaculation est significativement augmenté, alors que l'on ne constate aucune variation des durées des latences éjaculatoires.

3° De ce fait et assez paradoxalement, il se produit une augmentation de la valeur du coefficient A.N.M.

4° Enfin les périodes réfractaires sont nettement augmentées (tabl. XVII).

En résumé, la chlorpromazine n'inhibe pas les composantes neuro-motrices spécifiques du comportement sexuel, mais paraît intervenir directement sur l'excitabilité des centres des réflexes génitaux, comme le prouvent l'augmentation des intromissions nécessaires à l'obtention d'une éjaculation et la réduction du nombre de ces éjaculations. L'allongement des P.R. indiquerait, d'autre part, une diminution du niveau de vigilance fondamentale. Ces constatations semblent donc montrer que, selon notre schéma explicatif, la chlorpromazine interviendrait principalement au niveau des structures hypothalamiques postérieures. Comme nous le signalions plus haut, GILLET (1960) a trouvé des résultats un peu différents. En effet il observe une diminution du taux de copulation après chlorpromazine, mais son étude n'est faite qu'en administration aiguë, le test sexuel étant pratiqué 15 minutes après l'administration de la drogue. Il est vraisemblable que ses résultats s'expliquent par le fait que les animaux étudiés sont en pleine période d'inhibition de la vigilance. Cet état global ne lui permet pas vraisemblablement d'analyser les composantes du comportement sexuel.

Action de l'acide lysergique (L.S.D. 25). — Cette substance est connue pour exercer une action le plus souvent opposée à celle des tranquillisants dits « majeurs », et chez l'Homme elle produit des effets analogues à certains troubles psychotiques, ce qui l'a fait classer dans le groupe des substances hallucinogènes.

En réalité, on connaît très peu de faits précis de l'action de cette substance sur les comportements intégrés. De fortes doses de L.S.D. 25 provoquent chez les chats des manifestations de « sham-rage » au cours desquelles ils serrent violemment les mâchoires, crient, mais ne mordent pas. Ces résultats suggèrent évidemment une action sur les centres responsables de l'éveil et du fonctionnement du système nerveux sympathique. Toutefois on est loin de connaître le mécanisme de cette action et les travaux de GADDUM (1957) montrent qu'il ne s'agirait pas d'un antagonisme avec la sérotonine.

A des doses inférieures à 15 μ g par kilogramme, le L.S.D. 25 semble avoir peu d'effets sur le comportement et l'activité électrique du cerveau. A des doses de 15 et 25 μ g par kilogramme, on observe, à la fois sur le comportement et sur l'électrogénèse, des effets semblables à ceux de l'amphétamine, bien que souvent on puisse voir une certaine activité rythmique (environ 15 cycles/sec) et de bas voltage. Un effet assez curieux du L.S.D. 25 est également la dépendance des réactions observées et des conditions précises de l'environnement expérimental. Ainsi dans une pièce normale de laboratoire, les effets observés sont ceux que nous venons de décrire : animal excité, E.E.G. rapide et de basse amplitude. Si l'expérience est réalisée dans une pièce insonorisée, on constate beaucoup plus d'activité rythmique à une cadence plus lente de 4 à 7 cycles par seconde. Cette activité peut être bloquée par des stimulations sensorielles. Sous l'action du L.S.D. 25, l'animal semble être sensibilisé de façon excessive à son environnement.

Par injection intraventriculaire, à des doses de 100 à 200 μ g de L.S.D. 25, on déclenche une activité rythmique de grande amplitude de 4 à 7 cycles par seconde (BRADLEY et HANCE, 1956), qui n'est que transitoirement bloquée par des

TABLEAU XVII
ACTION DE LA CHLORPROMAZINE SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MÂLE

	NOMBRE DES ÉJACULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION			
		I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.	I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.
Normal	2,94	14,9	16,0	0,930	8,0	11,6	7,4	1,582	9,5
Chlorpromazine :									
1 ^{er} test (2 3 mg.)	2,13**	22,1**	13,3	1,513	8,62	16,7*	10,4	1,607	14,6**
2 ^e test (après 2 j d'arrêt). . . .	2,88	12,8	12,3	1,040	7,8	12,8	8,1	1,580	11,5
3 ^e test (5 × 3 mg.)	1,81***	15,9	16,5	0,966	12,25	11,2	9,9	1,131	18,6*
4 ^e test (après 2 j d'arrêt). . . .	3,0	12,9	9,1	1,417	8,5	14,8	9,5	1,557	12,5
5 ^e test (5 × 3 mg.)	1,0***	21,0*	17,9	1,175	10,0	14,1	9,7	1,456	36,6*

* significatif à $P = 0,10$.** significatif à $P = 0,05$.*** significatif à $P < 0,02$.

stimuli sensoriels. Sur le plan du comportement, les effets immédiats sont une agitation incessante, le léchage et de brusques contractions, surtout des oreilles. Enfin les effets du L.S.D. 25 disparaissent même à des doses dépassant 300 μ g par kilogramme chez les animaux à encéphale et à cerveau isolés. Ce dernier point différencie nettement l'action du L.S.D. 25, de celle de l'amphétamine. Pour terminer, il est intéressant de signaler que le L.S.D. 25 ne modifie pas les seuils à la stimulation directe de la formation réticulaire, pour des doses allant jusqu'à 60 μ g par kilogramme. Mais, par contre, des doses même faibles provoquent une chute marquée du seuil d'éveil, produite par une stimulation afférente (auditive p. ex.) Ce dernier point pourrait signifier que l'action de la drogue se produit non pas tellement sur les structures réticulaires, mais sur les afférences qui pénètrent dans ce système.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX. — Le L.S.D. 25 a été administré par voie intrapéritonéale, à la dose de 50 μ g par kilogramme (soit environ 15 μ g par animal) 15 minutes avant le test de comportement sexuel. Les résultats peuvent être ainsi résumés :

1° Il se produit une augmentation très hautement significative ($P = 0,01$) du nombre moyen des éjaculations.

2° Le nombre des intromissions nécessaires pour une éjaculation diminue et passe pour la 1^{re} éjaculation de 25,2 à 19. La latence éjaculatoire diminue également de 22,4 à 14,8.

3° Le coefficient A.N.M. n'est pas modifié.

4° Enfin on note un raccourcissement des P.R. en particulier de la première, qui diminue avec une signification à $P = 0,02$.

L'ensemble des résultats numériques est donné dans le tableau XVIII et est tout à fait comparable à ce que nous avons obtenu avec l'amphétamine à faible dose et durant sa première période d'action. Le L.S.D. 25 agit donc, non comme un neuro-exciteur désorganisant le comportement mais comme une substance favorisant une activité motrice spécifiquement orientée, selon la nature des stimuli offerts. L'invariabilité du coefficient A.N.M. le prouve.

En outre, grâce aux effets sur le comportement sexuel, nous mettons en évidence une action nettement adrénérgique du L.S.D. 25. La diminution du nombre des intromissions nécessaires pour une éjaculation, ainsi que l'augmentation des éjaculations réalisées, indiquent une activation importante des centres réflexes génitaux, à la fois par abaissement du seuil et par facilitation intrinsèque du fonctionnement de la structure. (Ce dernier aspect de l'effet du L.S.D. 25 sur le système nerveux central semble confirmé par la diminution de la P.R.) La diminution du nombre des intromissions est en accord avec les résultats de GILLET (1960).

Action de la sérotonine. — Il est maintenant bien établi qu'il existe de la sérotonine dans le système nerveux central d'animaux très variés (PAGE et Coll., 1953; ANNIN et Coll., 1953-1954). Sa distribution est très inégale, certaines régions en contiennent des quantités importantes, d'autres en sont presque entièrement dépourvues. La 5 H.T. n'est mise en évidence que dans la substance grise, ce qui implique d'emblée une localisation cellulaire de ce corps.

On a constaté d'assez nombreuses ressemblances entre la répartition de la 5 H.T. et celles des catécholamines dans le système nerveux central. En particulier, l'hypothalamus est une région où existe une forte concentration de ces substances. Mais des divergences importantes sont également relevées. D'après

TABLEAU XVIII
ACTION DU L.S.D. 25 SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MÂLE

	NOMBRE DES ÉJACULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION			
		I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.	I	Latences éjaculatoires	A.N.M.	P.R.
Normal	2,13	25,2	22,3	1,131	7,66	17,4	11,3	1,538	8,57
L.S.D. 25 (500 µg/kg)	3,30***	18,9	14,8	1,283	5,92***	8,51	5,2**	1,967	6,87

* significatif à $p = 0,10$.

** significatif à $p = 0,05$.

*** significatif à $p < 0,02$.

les travaux de VOGT (1954-1958) aucune région télencéphalique ne contient de catécholamine, alors que le noyau caudé, le complexe amygdalien et la région septale contiennent des concentrations notables de 5 H.T.

D'après les recherches biochimiques récentes, la voie métabolique prédominant à la synthèse *in vivo* de la 5 H.T. passerait par le 5-hydroxytryptophane (5 H.T.P.), qui est décarboxylé pour donner la 5 H.T. Si cette constatation est exacte, les travaux de BOGDANSKI et collaborateurs (1957) sont très importants, puisqu'ils montrent une relation directe entre le contenu cérébral en 5 H.T. et l'activité décarboxylasique, ce qui prouverait alors que la 5 H.T. est synthétisée dans le système nerveux central lui-même.

De nombreuses recherches ont essayé de préciser le catabolisme de la 5 H.T. dans le système nerveux central. Si son action est du type médiateur chimique ou neuro-hormone, comme beaucoup d'auteurs l'admettent, il faut envisager une action relativement limitée dans le temps sur des récepteurs spécialisés, localisés dans certaines régions du système nerveux. Il est donc nécessaire de postuler un système biochimique capable de détruire la 5 H.T., qui a rempli son rôle de médiateur et dont la permanence risquerait de perturber gravement le fonctionnement nerveux. Ce système enzymatique est représenté par la mono-amino-oxydase qui attaque le groupe amine de la 5 H.T. et le transforme en acide 5-hydroxy-indol-acétique. On sait que cette mono-amino-oxydase existe en quantité importante dans le système nerveux, et notamment dans les régions hypothalamiques (BOGDANSKI et Coll., 1957). Il faut souligner d'ailleurs que cet enzyme est très important dans le métabolisme cérébral, puisqu'il intervient également directement dans la désamination de l'adrénaline. L'administration expérimentale de substances anti-amino-oxydasiques, telles que l'iproniazide, confirme ces données. Chez l'animal ainsi traité, la teneur du cerveau en 5 H.T. augmente très notablement et les effets neuro-physiologiques de la 5 H.T. exogène sont fortement potentialisés.

Une des constatations les plus intéressantes est que la 5 H.T. est susceptible d'antagoniser des troubles provoqués par des substances génératrices de perturbations du comportement ou d'anomalies mentales, ainsi que les modifications neuro-physiologiques constatées. C'est ainsi que les troubles provoqués par le L.S.D. 25 sont antagonisés par la 5 H.T. De même on a pu observer que la 5 H.T. se révèle *in vivo* et *in vitro* un antagoniste très net de l'adrénaline. Mais les recherches les plus importantes ont été effectuées sur l'action de la réserpine sur la 5 H.T., dont nous parlerons plus loin.

Actuellement on admet la notion que dans le système nerveux central la 5 H.T. existerait sous 2 formes : une forme libre très rapidement détruite par la mono-amino-oxydase et une forme « combinée » ou de réserve, sur laquelle l'enzyme n'a pas d'action et qui, physiologiquement, serait inactive. On ne connaît d'ailleurs pas les mécanismes biochimiques qui permettent la forme combinée et assurent la libération de la substance. La réserpine semble être un des facteurs exogènes susceptibles d'exagérer cette libération. Ce problème de la mise en réserve, et du passage d'une forme « combinée » à une forme libre, se pose non seulement pour la 5 H.T. mais vraisemblablement de manière identique pour l'histamine, les catécholamines et l'acétylcholine.

S'il est encore difficile de préciser la fonction normale de la 5 H.T. dans le système nerveux central, sa distribution inégale dans le cerveau suggère qu'elle intervient dans certaines fonctions nerveuses spécialisées.

L'action de la 5 H.T. sur l'animal entier, soit du point de vue électroencéphalographique, soit du point de vue comportement, reste encore difficile à interpréter. Les résultats obtenus par administration intraventriculaire ou sous-cutanée sont de même nature. L'injection de 200 à 250 μ g chez le Chat conscient provoque immédiatement des mouvements de léchage et de déglutition, qui disparaissent dans les 5 à 15 minutes. Puis les animaux deviennent plus calmes, restent couchés de longs moments dans la même position, le plus souvent enroulés sur eux-mêmes dans la posture caractéristique de la préparation au sommeil (BRADLEY, 1958). Le sommeil ou l'assoupissement n'est jamais observé après 5 H.T. et les yeux restent ouverts. Les animaux, ordinairement amicaux et affectueux vis-à-vis de l'expérimentateur, deviennent placides et indifférents et ne répondent plus aux stimuli qui habituellement les intéressent. Quand on les dresse sur leurs pattes, ils se recouchent et si on les fait marcher, ils titubent et vacillent, mais il ne semble pas y avoir de modifications du tonus musculaire.

Au cours des 5 à 10 premières minutes, après administration de 5 H.T., l'électrocorticogramme est dominé par une activité rapide, de faible amplitude, accompagnée d'une certaine activité rythmique, phase qui correspond à la période où l'animal n'est pas encore au repos. Puis on observe des fluctuations normales entre les schémas de l'assoupissement et de l'alerte. Avec des stimuli efficaces, on continue à obtenir un éveil normal de l'activité électrique mais qui ne semble pas s'accompagner des réactions normales de l'éveil extériorisé. En fait il n'existe que très peu d'expériences portant sur l'étude de comportements animaux complexes, après administration de 5 H.T. COOK et WEIDLEY (1957) ont rapporté chez le Rat, une diminution générale de l'activité motrice spontanée et un blocage spécifique partiel d'une réponse conditionnelle à des doses n'entraînant pas de diminutions appréciables des capacités motrices. SOULAIRAC et SOULAIRAC (1960) ont également montré l'action de la 5 H.T. sur le comportement alimentaire du Rat.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX. — Dans nos premières expériences nous avons administré directement aux animaux de la sérotonine exogène, mais les résultats étaient très décevants. La 5 H.T. exogène, même administrée à des doses importantes par voie intrapéritonéale, ne provoquait aucune modification observable du comportement et l'on atteignait très rapidement la dose toxique qui engendrait alors des troubles gastro-intestinaux importants, éliminant toute possibilité d'étude de comportement.

Aussi pour nos recherches avons-nous utilisé la technique qui consiste à administrer le précurseur de la 5 H.T., le 5 H.T.P. Nous avons injecté cette substance par voie intrapéritonéale à la dose de 30 milligrammes par kilogramme par jour, en administration chronique, pendant 20 jours.

Les modifications du comportement sexuel varient en fonction de la chronologie de l'administration du 5 H.T.P.

1° Action immédiate (1 h 1/2 après injection de 5 H.T.P.). — Le 5 H.T.P. provoque des effets rapides sur le comportement sexuel qui peuvent se résumer ainsi :

- a) Pas de modification du nombre des éjaculations.
- b) Diminution du nombre des intromissions nécessaires à l'éjaculation, nettement significative pour la 2^e et 3^e éjaculation.

c) La latence éjaculatoire précédant la 1^{re} éjaculation ne varie pas, mais les 2^e et 3^e latences diminuent de façon significative.

d) Les 2 premières P.R. ne bougent pas, mais la 3^e diminue significativement.

e) Les coefficients A.N.M. sont diminués au cours des 2 premières éjaculations et ne subissent une augmentation sensible qu'à la 3^e.

2^o *Action à long terme du 5 H.T.P. (9 à 18 jours après le début du traitement).* —

Les modifications constatées après l'action immédiate se confirment et s'accroissent :

a) On constate alors une augmentation très nettement significative du nombre des éjaculations.

b) Le nombre des intromissions ne varie plus de manière significative (sauf pour la 2^e éjaculation où l'on observe une diminution à $P = 0,05$).

c) Par contre toutes les latences d'éjaculation sont diminuées très significativement.

d) Les P.R. sont également significativement raccourcies.

e) Les coefficients A.N.M. sont très nettement augmentés pour toutes les éjaculations, cet accroissement se faisant par une diminution plus importante des temps de latence que du nombre des intromissions.

(Le tabl. XIX résume l'ensemble de nos résultats numériques.)

Ces résultats expérimentaux, analysant l'action du 5 H.T.P. sur le comportement sexuel en fonction du temps, permettent de déduire l'action vraisemblable de l'augmentation de 5 H.T. provoquée par son précurseur. Il semble ainsi qu'une augmentation de 5 H.T. ne détermine pas d'emblée toutes les modifications du comportement et qu'il soit nécessaire d'attendre une sorte d'excès permanent pour obtenir les effets plus nets. Il faut également souligner que, dans nos expériences, aux doses utilisées, nous n'avons pas retrouvé cet état d'indifférence à l'environnement signalé par d'autres auteurs. Comme on peut le constater d'après nos résultats, les animaux répondent très activement aux stimuli spécifiques sexuels et manifestent même une hyperactivité vraie.

En effet l'analyse du comportement sexuel des rats traités chroniquement depuis 15 jours par le 5 H.T.P. montre une augmentation de l'activité neuro-motrice, d'une signification très particulière. Le nombre des intromissions et la durée des latences éjaculatoires diminuent simultanément, la diminution de cette dernière étant plus importante que la 1^{re}. Il s'ensuit que dans le cas du 5 H.T.P., cette augmentation du coefficient A.N.M. peut être valablement considérée comme significative d'une meilleure réalisation neuro-motrice spécialisée et non comme une augmentation d'activité générale, non spécifique, souvent constatée avec l'action d'autres substances. En outre, il y a manifestement une facilitation de la réalisation des réflexes génitaux, puisque le nombre des éjaculations augmente et que chaque éjaculation nécessite moins d'intromissions pour se réaliser.

La diminution des P.R. indique que cette augmentation de la neuro-motricité spécialisée s'accompagne également d'une élévation du niveau de vigilance fondamentale.

Action de la réserpine. — La réserpine, alcaloïde du *Rauwolfia Serpentina*, est connue pour abaisser la concentration de sérotonine dans le système nerveux, en libérant cette substance dans le torrent circulatoire. Dans les 2 ou 3 heures qui suivent son administration, le taux de sérotonine cérébrale tombe au 1/10 de sa valeur normale et ne revient à sa valeur primitive que 7 jours plus tard environ. Il faut souligner, d'ailleurs, que le taux de noradrénaline cérébrale suit une

TABLEAU XIX
ACTION DU 5 H.T.P. SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MÂLE

	NOMBRE DES ÉJACU- LATIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION				3 ^e ÉJACULATION			
		I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	P.R.	I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	R. P	I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	P.R.
Normal. . .	3,06	18,58	14,13	1,315	8,92	12,72	6,31	2,016	11,4	12,82	5,81	2,207	11,92
5 H.T.P. (30 mg /kg) action immédiate. .	3,37	17,79	21,0	0,847	9,89	7,44***	4,0**	1,860	13,06	10,28**	3,68*	2,793	10,51*
5 H.T.P. (30 mg /j) (15 j) ac- tion à long terme. . .	4,08***	15,36	10,17*	1,589	7,42*	9,21***	3,65***	2,523	8,86***	12,34	4,27***	2,890	10,80

* significatif à $P = 0,10$.** significatif à $P = 0,05$.*** significatif à $P \leq 0,01$.

courbe à peu près identique (BRODIE, 1958), fait qui évidemment complique les possibilités d'interprétation des mécanismes d'action. D'après SHORE et collaborateurs (1957), l'action de la réserpine serait la suivante : elle pénètre rapidement dans le cerveau et, d'une manière encore indéterminée, affecte les lieux de combinaison de la sérotonine, puis disparaît. Comme résultat, la sérotonine est libérée et sa forme libre instable est métabolisée sous l'action de la mono-amino-oxydase. La sérotonine continue à être synthétisée dans le corps et le bas niveau de sérotonine qui persiste dans l'organisme, représente vraisemblablement un équilibre entre son taux de synthèse et son taux de transformation métabolique. L'effet de la réserpine persisterait jusqu'à ce que les lieux de combinaison récupèrent leur capacité ou qu'il s'en crée de nouveaux.

Une autre question est de savoir si l'on doit attribuer les manifestations pharmacologiques de la réserpine à la diminution de la sérotonine combinée du cerveau ou à l'existence d'une haute concentration permanente de sérotonine libre. Il semblerait expérimentalement que la 2^e hypothèse expliquerait mieux l'action de la réserpine.

Sur le plan psycho-moteur la réserpine provoque, à faible dose, la sédation motrice chez la Souris et, d'une manière générale, diminue les réponses des singes, des chats et des rats aux réflexes conditionnés (BRADY, 1957; STEIN, 1956; ROY et Coll., 1958). Chez l'Homme on connaît son action comme substance tranquillisante et hypotensive.

Les doses faibles de réserpine ne modifient pas l'E.E.G. du lapin. A doses plus élevées (0,2 à 0,5 mg par kilogramme) des rythmes de sommeil apparaissent (LOEB et Coll., 1957). Sur le Lapin non anesthésié, recevant par voie intraveineuse des doses de réserpine de 0,5 à 2 milligrammes par kilogramme, on constate des tracés E.E.G. à allure biphasique : réaction d'éveil et phase dépressive. D'après MONNIER (1957), l'état dépressif résulterait de l'élévation du seuil de l'excitabilité corticale, qui empêche la diffusion des influx ascendants provenant de la substance réticulée mésencéphalique, bien que la réticulée ne soit pas déprimée mais parfois même excitée. Cependant le thalamus est déprimé. L'excitabilité du rhinencéphale n'est pas diminuée, mais la diffusion des influx vers le cortex est empêchée, ce qui engendrerait l'état d'indifférence. En résumé on pourrait admettre que la réserpine, sous certaines conditions expérimentales, diminue l'excitabilité du cortex, facilite la réaction d'éveil et empêche la diffusion des influx du rhinencéphale vers le cortex.

La réserpine à doses faibles est sans action sur la transmission synaptique, (MARRAZZI, 1957), mais, à doses fortes, elle devient un inhibiteur synaptique.

L'ensemble de ces effets réserpiniques nous a paru particulièrement intéressant comme instrument d'analyse possible du comportement sexuel. D'autre part, par l'intermédiaire de ce travail, nous introduisons de nouvelles données dans l'étude psycho-physiologique de la réserpine et pensons pouvoir peut-être préciser indirectement certains de ses mécanismes d'action.

ACTION SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL. — Dans cette étude nous avons utilisé 2 protocoles expérimentaux :

Administration de faibles doses de réserpine : 25 μ g par 100 grammes, tous les jours pendant 15 jours avec des tests de comportement sexuel, les 2^e, 4^e, 8^e et 10^e jours.

TABLEAU XX
ACTION DE LA RÉSERPINE SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MALE

	NOMBRE DES ÉJA- CULA- TIONS	1 ^{re} ÉJACULATION				2 ^e ÉJACULATION				3 ^e ÉJACULATION			
		I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	P.R.	I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	P.R.	I	Latence éjacula- toire	A.N.M.	P.R.
Normal. . . .	2,50	18,1	17,11	1,038	7,99	10,95	9,92	1,104	9,48	12,72	8,17	1,557	8,71
<i>Faibles doses</i> (25 µg/100 g)	3,85***	12,94**	11,98**	1,117	6,88	6,57***	5,58***	1,180	8,08**	6,33**	4,80**	1,319	9,59
Normal. . . .	2,15	22,9	17,8	1,296	7,12	14,60	10,7	1,319	8,56	12,57	6,66	1,885	9,50
<i>Fortes doses</i> (60 µg/100 g) période début. . . .	3,85***	17,8	14,3	1,112	6,17***	7,0***	5,2**	1,265	7,20	6,0*	5,33	1,507	14,33

* significatif à P = 0,10.

** significatif à P = 0,05.

*** significatif à P < 0,02.

Administration de doses fortes de réserpine: 60 µg par 100 grammes tous les jours pendant 4 jours et tests de comportement les 2^e et 4^e jours.

La réserpine a toujours été administrée par voie sous-cutanée.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX (SOULAIRAC et SOULAIRAC, 1962).

Action des doses faibles. — Le comportement sexuel présente des modifications importantes que l'on peut schématiser de la façon suivante :

- a) Le nombre des éjaculations augmente de façon très fortement significative.
- b) Le nombre des intromissions, ainsi que la durée des latences d'éjaculation diminuent de façon identique pour toutes les éjaculations.
- c) Les P.R. ne subissent pratiquement pas de variation.
- d) Les coefficients A.N.M. ne sont pas modifiés sous l'action de la réserpine.

Action des fortes doses. — Au début du traitement par les doses fortes, le comportement sexuel se modifie dans son ensemble, comme dans les expériences aux faibles doses. On constate l'augmentation du nombre moyen des éjaculations, mais cependant les modifications du nombre des intromissions et des latences éjaculatoires sont nettement moins significatives que dans le 1^{er} protocole. En outre, le coefficient I (nombre des intromissions) n'est significatif à $P = 0,02$ qu'à la 2^e éjaculation. Les coefficients A.N.M. ne varient pas. Mais le fait essentiel dans cette série expérimentale est que cette action est très fugace (24 h environ) et est suivie presque immédiatement par la disparition complète de toute activité sexuelle. Tous les tests sont négatifs et les animaux sont complètement indifférents, souvent même stuporeux.

(Le tabl. XX donne l'ensemble de ces constatations pour les 2 séries expérimentales.)

Il semble donc que l'action de la réserpine sur le comportement sexuel dépende directement de la dose administrée. L'effet des doses fortes et la disparition de tout comportement confirment les constatations antérieures des auteurs signalant une profonde sédation motrice. Dans notre perspective, les résultats obtenus par les faibles doses, ou la 1^{re} phase des doses fortes, sont beaucoup plus intéressants à analyser. La réserpine produit alors une augmentation très nette du comportement sexuel, puisque les éjaculations augmentent, le nombre des intromissions et les latences éjaculatoires diminuent. Nous retrouvons là tous les critères qui nous ont déjà permis antérieurement de conclure qu'une substance augmentait spécifiquement le comportement sexuel. Ces résultats montrent aussi une facilitation des réflexes génitaux. Par contre le coefficient A.N.M. n'est pas modifié, ce qui semble exclure une action générale sur la vigilance fondamentale. Ce fait représente une différence nette avec les effets obtenus par le 5 H.T.P.

Si l'on compare ces résultats avec ceux décrits après utilisation de la noradrénaline, nous pouvons également admettre que la réserpine à dose faible ne libère pas de quantité de noradrénaline suffisante pour bloquer le comportement sexuel, et que la résultante générale représente l'équivalent approximatif d'une augmentation endogène de sérotonine.

Nous avons vérifié cette hypothèse en réalisant l'expérience suivante :

Action combinée de la réserpine et de la noradrénaline. — Chez des rats pré-traités par des doses faibles de réserpine, nous avons vérifié l'augmentation pré-

cédemment rapportée du comportement sexuel. Chez de tels animaux nous avons administré, soit en début de test, soit au cours même du test, des doses variant entre 15 et 45 μg de nor-adrénaline par voie intrapéritonéale. L'effet est immédiat : disparition de tout comportement sexuel, même si l'animal était déjà en cours de réalisation motrice.

ACTION DE LA RÉSERPINE SUR LE TRACTUS GÉNITAL ET L'HYPOPHYSE. — L'examen systématique du tractus génital de tous les animaux expérimentés nous permit de constater qu'à la différence de la plupart des substances utilisées, la réserpine provoquait des modifications importantes de structure, surtout aux fortes doses. TUCHMANN-DUPLESSIS (1956) avait déjà signalé cette action de la réserpine sur le tractus génital mâle pour une dose moyenne de 100 μg par rat adulte. Les modifications essentielles qu'il observe touchent les éléments interstitiels et une restauration des structures lésées est possible par la testostérone à des doses semblables à celles nécessaires à la réparation des lésions consécutives à la castration. KHAZAN et collaborateurs (1960) ont confirmé l'atrophie importante de la vésicule séminale et de la prostate du rat mâle à la suite de fortes doses de réserpine, 500 μg par kilogramme, et ont noté également des anomalies testiculaires assez semblables à celles de l'hypophysectomie. Chez le Pigeon mâle adulte, les mêmes auteurs constatent, avec des doses de 0,2 mg par kilogramme, l'arrêt de la spermatogénèse au stade des spermatides ou des spermatocytes II et la diminution du nombre des cellules de Leydig.

Dans nos expériences, les doses de réserpine étaient nettement moins importantes puisqu'il s'agissait de 60 μg par kilogramme, mais l'administration en était chronique pendant plusieurs jours. Nous avons constaté que les testicules ne présentaient pas d'anomalie macroscopique notable, mais que leur structure histologique était profondément modifiée. Dans le tissu interstitiel, les cellules de Leydig sont diminuées de taille et moins nombreuses. Leurs noyaux revêtent parfois l'aspect en « haricot », que nous avons rapporté chez les rats porteurs de lésions hypothalamiques mamillaires et, assez fréquemment, on constate un début d'involution fibroblastique. De nombreux noyaux sont fortement vacuolisés et ont souvent perdu toute leur chromatine. La lignée spermatogénétique est beaucoup moins lésée. On constate toutefois, dans certains tubes séminifères, quelques anomalies de répartition des spermatides et des aspects involutifs des cellules de Sertoli.

Le canal déférent, pris comme témoin de l'état du tractus génital, présente un épithélium assez profondément modifié. Sa hauteur, qui est en moyenne chez les témoins de 51,7 μ , n'est plus après réserpine que de 37,4 μ , différence très hautement significative ($P = 0,01$). Chez quelques animaux, la structure même de l'épithélium déférentiel est perturbée et l'on peut observer une pluristratification nucléaire, rappelant certaines images précoces de castration ainsi que l'aspect décrit après lésions hypothalamiques postérieures. Par contre l'activité phosphatasique alcaline n'est pas modifiée.

L'hypophyse antérieure ne semble pas profondément touchée dans sa structure et en particulier les cellules gonadotropes apparaissent cytologiquement normales. Il faut cependant signaler que l'hypophyse antérieure est hypervascularisée et présente un certain envahissement conjonctif. Il nous semble également que l'on observe habituellement des phénomènes de métachromasie, pour lesquels nous ne pouvons actuellement donner aucune explication valable.

ACTION DE LA RÉSERPINE SUR LES STRUCTURES NERVEUSES. — La constatation d'une disparition du comportement sexuel s'accompagnant d'anomalies gonadiques et génitales importantes, nous a amené naturellement à rechercher si la réserpine à nos doses expérimentales fortes ne déterminait pas de modification structurale du système nerveux central.

KEMALI et SCARLATO (1957) avaient signalé chez le Lapin que la réserpine provoquait des réactions généralisées au niveau des péricaryones. Les altérations étaient diffuses dans les noyaux hypothalamiques, les ganglions de la base et dans les cornes antérieures et postérieures de la moelle. STERN, MILINE et collaborateurs (1958) constatent que la réserpine détermine dans les cellules nerveuses de l'hypothalamus et particulièrement dans le noyau supra-optique, une augmentation intense et durable du volume nucléolaire et, pour ces auteurs, cette réaction constituerait un effet électif et spécifique. GABE et collaborateurs (1961) ont noté également des modifications de la neuro-sécrétion hypothalamique chez les rats soumis au traitement réserpinique.

Nous avons étudié les structures nerveuses de nos animaux expérimentaux, ayant reçu chroniquement la dose quotidienne de 50 μ g par kilogramme pendant 8 jours consécutifs. Nous avons utilisé pour cette recherche les techniques classiques de coloration de Nissl et de Gomori. Nos résultats ne confirment pas la généralisation à tout le système nerveux des lésions histologiques constatées par KEMALI et SCARLATO. Par contre les résultats de GABE et collaborateurs et de STERN et collaborateurs sont conformes à nos propres constatations, mais, dans une étude plus détaillée des structures hypothalamiques, nous avons pu observer deux phénomènes intéressants :

a) Il existe des modifications métachromatiques (que nous avons déjà signalées à propos de l'hypophyse antérieure) qui modifient singulièrement les affinités tinctoriales des cerveaux des animaux traités par la réserpine. Il est possible que ces phénomènes soient plus ou moins directement liés à l'action de la réserpine sur les systèmes enzymatiques cérébraux, en particulier sur les mécanismes de phosphorylation oxydative et le système de l'adénosine-triphosphatase (CENTURY et HORWITZ, 1956) et aussi peut-être à l'inhibition de la cytochrome-oxydase (BERNSOHN et Coll., 1956).

b) Mais la constatation la plus importante nous paraît être une relative spécialisation de l'action toxique de la réserpine sur certaines structures nerveuses bien déterminées. On constate au niveau de l'hypothalamus postérieur des anomalies cellulaires importantes, localisées dans les noyaux mamillaires latéraux (fig. 26, 28 *a-b*). Les péricaryones de grande taille, qui constituent ce noyau, montrent une diminution très considérable des corps de Nissl, une vacuolisation importante du cytoplasme et à l'intérieur du noyau, le nucléole est presque constamment en situation très périphérique (fig. 27, 29 *a-b*). On peut même observer des images de lyse cellulaire et de pycnose. Ces altérations cellulaires contrastent particulièrement dans cette région, avec la persistance d'un aspect histologique normal dans le complexe mamillaire médian de type parvo-cellulaire.

*
* *

Tous les résultats que nous avons obtenus avec la réserpine indiquent que cette substance possède une action indiscutable sur la fonction génitale mâle. Le comportement sexuel est très nettement modifié et, dans certains cas, les

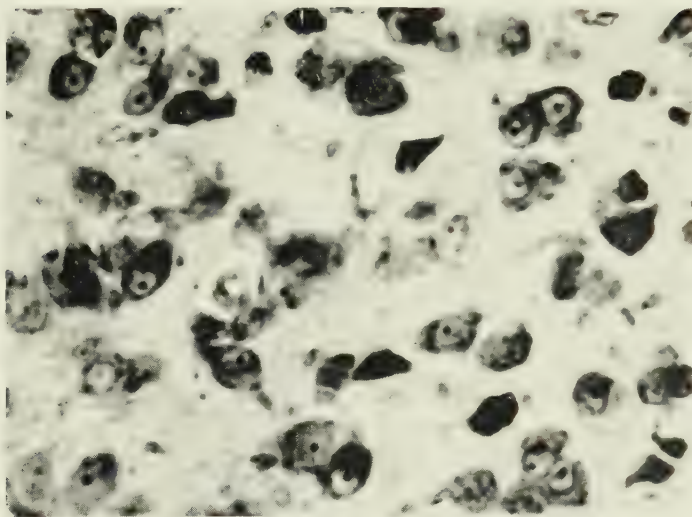


FIG. 26. — Aspect histologique du noyau mamillaire latéral du Rat normal (coloration de Nissl) ($\times 360$).

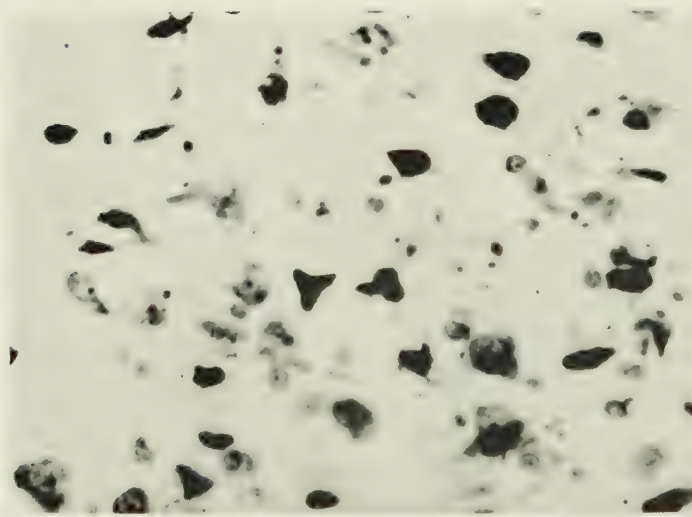


FIG. 27. — Aspect général du noyau mamillaire latéral du Rat traité par la réserpine (50 μ g/100 g/j) (coloration de Nissl $\times 60$).

Atrophie de nombreux neurones et images pycnotiques.

gonades et les annexes génitales subissent des altérations incontestables. Ces faits amènent à penser que l'action de la réserpine s'exerce à la fois sur les structures nerveuses réglant le comportement et sur les structures nerveuses assurant la trophicité du tractus génital. La constatation des lésions hypothalamiques, provoquées par les fortes doses, permet une explication logique. La réserpine a lésé les structures hypothalamiques postérieures dont nos expériences de destruction stéréotaxique avaient montré l'importance.

L'interprétation des effets précoces et des faibles doses est plus délicate. En effet la substance qui va faire disparaître le comportement sexuel le renforce au début de son action. Si l'on admet l'explication de SHORE et de BRODIE sur les

effets centraux de la réserpine, c'est donc la libération d'une quantité importante de sérotonine qui expliquerait cette potentialisation de la conduite. Une telle interprétation est d'ailleurs tout à fait en accord avec le résultat de nos expériences utilisant le 5 H.T.P. Dans ces conditions on pourrait également admettre que les aspects histologiques des neurones mamillaires latéraux proviendraient de leur attaque par la réserpine en tant que structure où s'accumule la sérotonine combinée.

FIG. 28a.

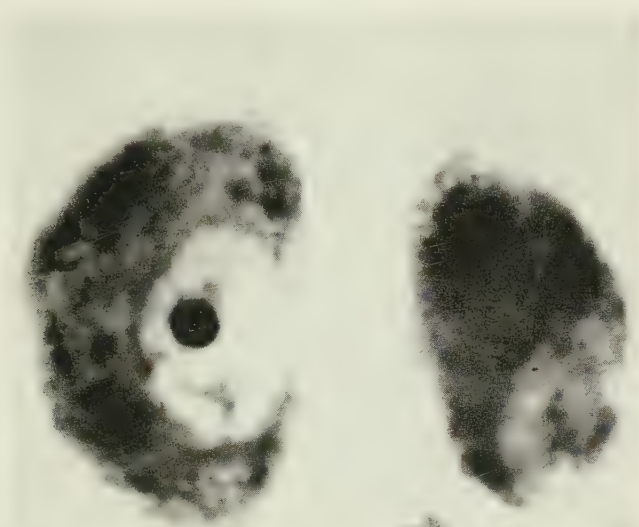


FIG. 28 a et b. — Détails des neurones du noyau mamillaire latéral du Rat normal (coloration de Nissl) ($\times 2240$). Remarquer la taille du nucléole et l'importance des corps de Nissl dans le cytoplasme.



FIG. 28b

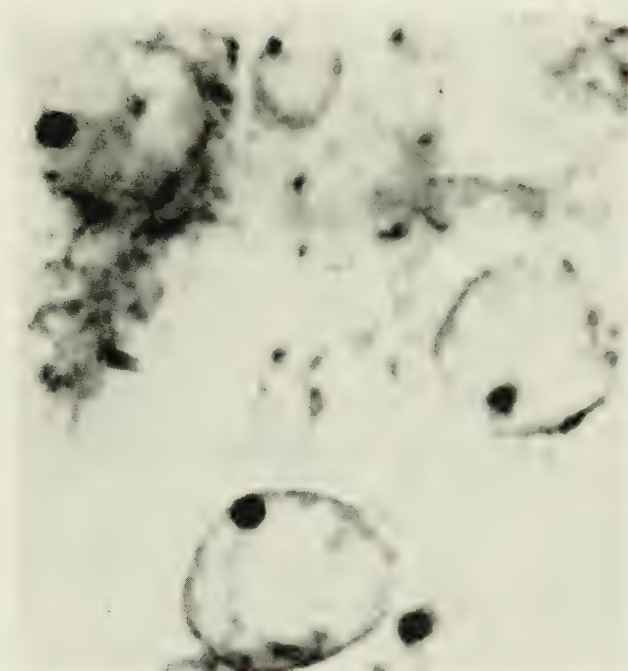


FIG. 29a.

FIG. 29 *a* et *b*. — Détails des neurones du noyau mamillaire latéral du Rat traité par la réserpine. Noter la disparition des corps de Nissl, la lyse cytoplasmique ainsi que la réduction de taille et la forte excentricité du nucléole ($\times 2240$).

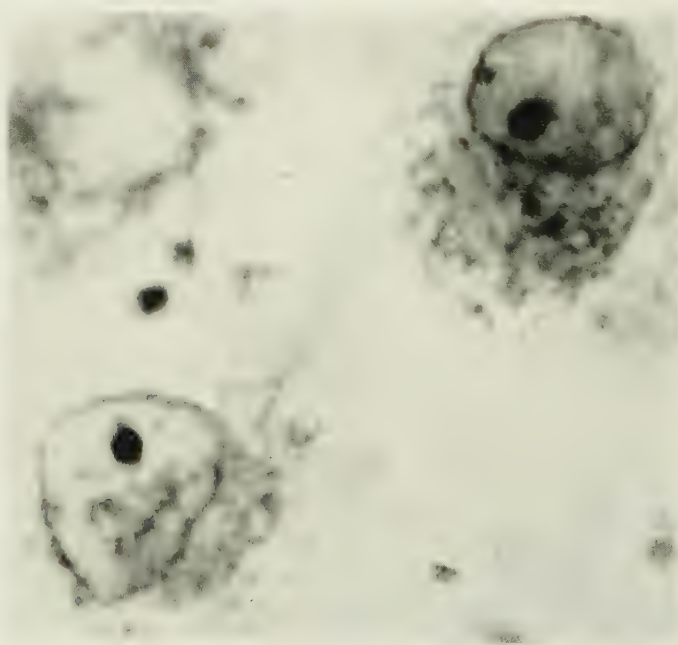


FIG. 29b.

TABLEAU XXI

RÉSUMÉ DE L'ACTION DES DIFFÉRENTES SUBSTANCES EXPÉRIMENTÉES SUR LE COMPORTEMENT SEXUEL DU RAT MALE

SUBSTANCES EXPÉRIMENTÉES	COMPOSANTES FONDAMENTALES SPÉCIFIQUES			COMPOSANTES NEURO-MOTRICES		ACTIVITÉ GÉNÉRALE NON SPÉCIALISÉE
	Éjacula- tions	I	Latences éjacula- toires	A.N.M.	P.R.	
Nor-adréraline	o	o	o	o	o	=
Adréraline (fortes doses)	o	o	o	o	o	o
Adréraline (faibles doses)	+	=	=	±	=	=
Amphétamine (début traitement)	+	—	—	=	—	++
(Action tardive)	o	o	o	o	o	++
Iproniazide (début trai- tement).	+	—	—	=	=	=
(Action tardive)	— —	—	=	—	=	++
(Action très prolongée)	=	=	=	=	=	=
Physostigmine.	—	=	+	—	+	—
Atropine	o	o	o	o	o	++
Chlorpromazine	—	+	=	=	+	—
L.S.D. 25.	+	—	—	=	—	+
5 H.T.P. (action immé- diate).	=	—	—	=	=	=
(Action à long terme) .	+	=	—	+	—	+
Réserpine (faibles doses) .	+	—	—	=	=	—
(Fortes doses prolongées)	o	o	o	o	o	— —

++ : Forte augmentation.
 + : Augmentation.
 = : Inchangé.
 — : Diminution.

— — : Forte diminution.
 o : Disparition totale.
 ± : Légère augmentation.
 — — : Légère diminution.

Toutefois la constatation d'une facilitation des réflexes génitaux, au moment où l'on peut supposer que se fait la libération assez massive de sérotonine libre, pose le problème de l'action stimulante de la 5 H.T. sur les structures adrénér- giques. Les expériences avec l'iproniazide ne permettent évidemment pas de trancher la question puisque cette substance inhibe à la fois la destruction des catécholamines et de la sérotonine. En tout cas, si cette hypothèse est juste, on peut admettre que la sérotonine agirait sur les structures adrénér- giques par son groupement mono-amine et non par sa structure indolique. De plus, il est vrai-

semblablement nécessaire de postuler diverses catégories de structures adrénocéptives, les unes surtout sensibles aux catécholamines (structures réticulaires mésentéphaliques), les autres réagissant surtout à l'action de substances plus complexes telles que la 5 H.T.

*

Pour permettre de saisir commodément les différents effets, souvent très complexes, des substances neurotropes, nous avons résumé l'ensemble de nos résultats expérimentaux dans le tableau XXI. Il est ainsi plus aisé de comparer les actions sur les différents éléments du comportement sexuel.

CHAPITRE V

Discussion générale et interprétation des résultats

Les nombreuses données expérimentales que nous avons présentées au cours de ce travail, vont nous permettre de reprendre de façon analytique et synthétique l'étude des différents éléments du comportement sexuel du Rat mâle. L'indépendance relative de certains de ces facteurs nous avait déjà été suggérée par la simple étude du comportement sexuel normal. L'interprétation statistique confirmait, de façon très évidente, l'absence totale de corrélation directe entre le nombre des éjaculations, la densité de l'activité neuro-motrice, la durée des périodes réfractaires et le niveau de l'activité générale.

Notre travail expérimental a eu pour but de mettre en lumière la subordination possible de ces différents éléments à des mécanismes physiologiques précis. L'ensemble des activités qui constituent ce que l'on désigne habituellement sous le terme de comportement sexuel peut être divisé en plusieurs éléments :

1° Certaines activités sont très spécifiques, essentiellement et uniquement sexuelles : l'activité copulatoire avec ses composantes motrices (intromissions) et temporelles (latence éjaculatoire), ainsi que l'activité éjaculatoire elle-même. Toute modification, intervenant directement sur ces facteurs, pourra être légitimement considérée comme jouant un rôle direct sur le comportement sexuel.

2° D'autres activités motrices, tout en étant directement associées aux éléments spécifiques du comportement sexuel, semblent cependant ne pas dépendre entièrement de lui. C'est ainsi que la densité de l'activité copulatoire (coefficient A.N.M.) est étroitement liée à la fois aux facteurs cités ci-dessus, mais également à des mécanismes qui, en eux-mêmes, n'intéressent pas directement la conduite sexuelle. Les périodes réfractaires rentrent également dans ce cadre : sans réalisation sexuelle elle n'existent pas, mais leur durée n'est pas directement sous la dépendance de la conduite sexuelle elle-même.

3° Enfin le comportement sexuel, comme toute conduite neuro-motrice, dépend d'un niveau fondamental de vigilance et d'activation du système nerveux central. On comprend aisément que des modifications de ce niveau de base soient susceptibles de retentir sur le déroulement de la conduite sexuelle, mais dans ce cas il est manifeste qu'elles n'ont aucune participation directe dans les mécanismes spécifiquement sexuels. C'est ainsi qu'une diminution importante ou une augmentation exagérée de l'activité générale diffuse peut interférer avec le comportement sexuel. Toutefois dans de tels cas, l'analyse doit soigneusement séparer ce qui est spécifique et non spécifique.

Tout artificiel qu'il puisse paraître au premier abord, ce découpage nous a permis une analyse fructueuse des mécanismes hormonaux et nerveux du comportement sexuel mâle.

Grâce à un bilan des actions hormonales, nous avons pu préciser le double rôle des hormones : un rôle d'une stricte spécificité pour l'hormone caractéristique du sexe de l'animal étudié, et un rôle général de nombreuses substances hormonales et en particulier des stéroïdes. Il est manifeste que ces deux actions se produisent grâce à des mécanismes très différents. Les divers stéroïdes provoquent des effets relativement homogènes sur le comportement sexuel. L'action la plus fréquente consiste dans une augmentation de la composante neuro-motrice, qui semble bien traduire un effet excitateur général sur le système nerveux central. Il est d'ailleurs remarquable que cet effet soit réservé aux hormones stéroïdes, alors que les autres (thyroxine ou corps de synthèse) en sont dépourvus. Une telle action n'est pas spécifique d'un comportement déterminé et l'on peut observer des effets semblables par l'action de substances neuro-excitatrices : la caféine ou la strychnine (SOULAIRAC et SOULAIRAC, 1951). D'ailleurs cette augmentation d'activité neuro-motrice s'accompagne généralement, de façon apparemment paradoxale, d'une diminution de la véritable activité sexuelle. Le comportement normal représente en effet une séquence spatio-temporelle d'activité, se terminant par l'éjaculation, et l'augmentation isolée du coefficient A.N.M. va donc traduire la diminution de réactivité de certains mécanismes nerveux assurant la réalisation de la conduite. C'est ainsi que les substances stéroïdes (y compris la testostérone à forte dose) augmentent le nombre des intromissions nécessaires pour une éjaculation, ce qui traduit un abaissement de la réactivité des centres réflexes génitaux. Parmi ces expériences, l'effet le plus caricatural est produit par le diéthylstilbœstrol, qui augmente considérablement le nombre des intromissions, mais supprime toute éjaculation. Ce phénomène a donné lieu assez fréquemment à des interprétations erronées dans certaines études de comportement. Cette action générale diffuse peut être légitimement attribuée, en premier lieu, à des effets de nature métabolique et également à des facilitations non spécifiques de transmission des influx. De nombreuses expériences, dont nous avons cité les plus représentatives, ont confirmé ce point de vue et il semble bien que les mécanismes essentiels de ce type d'action soient constitués par certaines variations électrolytiques aux niveaux synaptiques (modification des équilibres entre Na^+ et K^+). Des variations de la synthèse des médiateurs chimiques eux-mêmes pourraient également être en cause.

L'action spécifique de l'hormone sexuelle mâle, à doses paraphysiologiques, est plus difficile à expliquer. En effet on constate une réelle augmentation du comportement sexuel puisque le nombre des éjaculations est augmenté et que la valeur I est diminuée, indiquant un abaissement du seuil de réponse des réflexes génitaux. Des modifications électrolytiques générales, comme celles que nous avons indiquées dans le mécanisme global des hormones stéroïdes, ne permettent pas à elles seules d'expliquer une telle spécificité. Il faut admettre ou bien des récepteurs cellulaires spécialisés, ou bien un autre mécanisme d'actions biochimiques. La 1^{re} hypothèse n'est pas impossible, car on connaît la sensibilité spécifique de certains neurones des centres respiratoires à la concentration du CO_2 , les autres structures nerveuses voisines ne répondant pas aux mêmes concentrations. Certains de nos résultats expérimentaux, démontrant l'existence de structures nerveuses localisées intervenant directement dans les réflexes génitaux (noyaux mamillaires latéraux), permettent d'étayer en partie cette hypothèse. Toutefois on peut également considérer qu'à partir de ces structures nerveuses spécifiquement sensibles aux doses physiologiques de testostérone,

partent des influx possédant des propriétés spécialisées sur certains mécanismes de vigilance nerveuse. S'il n'en était pas ainsi, on retomberait dans l'explication électrolytique globale. Certaines expériences de SOULAIRAC et collaborateurs (1962) montrent, effectivement, que les doses physiologiques de testostérone provoquent des modifications du niveau d'excitabilité réticulaire différentes de celles produites par les doses élevées de testostérone et les autres stéroïdes.

Ce problème de l'action spécifique d'une hormone sur un comportement déterminé soulève l'importante question des motivations. Nos expériences nous mettent en présence de deux exemples assez nets de motivation psycho-physiologique. Dans le cas des divers stéroïdes, on est en présence d'une augmentation de réactivité globale du système nerveux, ce qui entraîne la perte ou la diminution de la conduite spécialisée. Les doses physiologiques de testostérone seraient un exemple d'une motivation interne de nature endocrinienne, assurant l'intégration nerveuse des stimuli externes et internes en vue d'une réalisation motrice adéquate. Il est intéressant de noter qu'un tel état de motivation interne s'accompagnerait de réactions particulières des systèmes de vigilance.

*
* *

Les destructions expérimentales de structures nerveuses mettent encore plus en lumière cette dissociation entre éléments spécifiques et non spécifiques du comportement sexuel. En effet, comme nous l'avons vu, on peut obtenir la disparition de toute activité sexuelle avec le maintien non seulement d'une activité générale normale, mais aussi d'autres conduites fondamentales parfaitement conservées (faim, soif, etc.). L'élément essentiel de nos constatations est qu'il existe deux structures nerveuses hypothalamiques, dont l'intégrité paraît indispensable à la réalisation du comportement sexuel. D'autre part, ces structures nerveuses semblent agir sans l'intermédiaire obligatoire de relais endocriniens. Comme nous l'avons déjà signalé à la fin du Chapitre III, c'est aux structures postérieures que l'on peut légitimement attribuer le rôle principal concernant les réflexes génitaux et le départ des incitations motrices réalisatrices de la conduite. Nous n'avons pas abordé, au cours de ce travail, le rôle des structures néo-corticales et rhinencéphaliques. Les expériences de certains auteurs (SCHREINER et KLING, 1953) (GREEN et Coll., 1957), et nos propres constatations (résultats non publiés), nous ont montré l'importance possible des structures postérieures hypothalamiques dans l'intégration des stimuli olfactifs et archi-corticaux. Ainsi ces structures seraient-elles une sorte de lieu géométrique, où interviendraient synergiquement les influences hormonales dont nous avons discuté les contrôles olfacto-rhinencéphaliques (par les voies habénulaires et inter-pédunculaires) et les influx en provenance directe des structures hypothalamiques antérieures. C'est ce qui expliquerait leur importance, non seulement dans le comportement, mais dans la trophicité génitale.

Les structures hypothalamiques antérieures représenteraient un dispositif plus discriminatif et intégrateur qu'effecteur. Nos résultats expérimentaux montrent que leur fonctionnement est indispensable à celui des structures postérieures. Dans cette région, sont vraisemblablement intégrés, à la fois, des stimuli olfacto-rhinencéphaliques arrivant par la voie septale (et de même nature que ceux qui atteignent les structures postérieures par les voies hippocampiques et habénulaires) et des stimuli néo-corticaux. C'est sans doute par la mise en hypofonc-

tionnement de ces structures antérieures que BEACH obtient ces réductions importantes du comportement sexuel à la suite de lésions néo-corticales. Il semble que ce soit au niveau de ces structures hypothalamiques que se réalise en grande partie la signification sexuelle des stimuli. Il faut rappeler que la destruction des structures antérieures amène la disparition quasi-immédiate du comportement sexuel, avec perte totale de tout intérêt pour la femelle. Avec les lésions postérieures, la disparition est un peu plus progressive et l'on peut observer les « transferts de conduite » que nous avons signalés. L'animal paraît très stimulé par les incitations sexuelles externes (femelle, odeurs, mouvements, etc.), mais la réalisation motrice est impossible. En compensation se produisent des réactions d'agressivité importantes.

* *

Les expériences de destruction permettent de localiser les structures responsables, mais ne fournissent pas d'explication sur les mécanismes fondamentaux. Les résultats trop brutaux, du type « tout ou rien », ne permettent pas d'apprécier des modulations de la conduite. Aussi est-ce grâce à nos expériences psycho-pharmacologiques que nous pouvons entrevoir certaines explications.

La localisation des structures hypothalamiques permettait, en premier lieu, de penser que des mécanismes adrénergiques et cholinergiques intervenaient dans les réponses sexuelles. On sait en effet que la partie postérieure de l'hypothalamus et la portion la plus antérieure du mésencéphale sont à nette prédominance sympathique, alors que l'hypothalamus antérieur est à prédominance para-sympathique. L'analyse de nos résultats expérimentaux montre d'abord que les deux systèmes, adrénergique et cholinergique, possèdent une action sur le comportement sexuel. Les réponses varient selon le degré de stimulation et la nature de la substance stimulante. C'est ainsi que la noradrénaline à faible dose, l'adrénaline à forte dose, l'amphétamine en traitement prolongé entraînent la disparition de tout comportement sexuel. Par contre, l'adrénaline à faible dose, l'amphétamine au début de son administration augmentent les éléments spécifiques de ce comportement. On peut donc déjà admettre qu'une stimulation modérée des mécanismes adrénergiques est favorisante, tandis que les fortes stimulations sont totalement inhibitrices.

Les résultats sont assez comparables pour le système cholinergique. La forte stimulation par action de la physostigmine se révèle très nettement inhibitrice. Mais le blocage des transmissions cholinergiques par l'atropine entraîne la disparition totale du comportement.

Ces résultats permettent déjà de préciser quelques aspects des mécanismes régulateurs. Les deux systèmes sont nécessaires à la réalisation de la conduite et il doit vraisemblablement exister des relations synergiques ou antagonistes entre les deux. Pour essayer de comprendre ces phénomènes il est utile de rappeler certaines expériences de BRADLEY et ELKES (1957). L'administration d'amphétamine produit chez les animaux un tracé d'hyper-vigilance corticale, s'accompagnant d'un état d'hyperactivité générale diffuse. L'atropine produit la même hyperactivité, mais détermine un état de véritable sommeil électrique cortical. Lorsqu'on utilise simultanément les 2 substances, l'ordre des injections étant sans importance pour le résultat, l'atropine provoque toujours le sommeil électrique cortical, mais laisse subsister l'hyperactivité. On peut ainsi interpréter ces résultats : l'amphé-

tamine stimule les mécanismes de vigilance fondamentale, ce qui entraîne des effets sur le comportement et l'électrogénèse, et ceci permet d'admettre qu'une telle action est provoquée par la stimulation du système adrénergique. L'action de l'atropine sur l'activité électrique corticale s'explique par son effet anticholinergique qui interviendrait au niveau d'un second système de vigilance, principalement localisé dans les structures thalamiques diffuses. L'effet de l'atropine sur l'activité proviendrait de la libération des mécanismes adrénergiques, de leur contrôle supérieur cholinergique. D'ailleurs l'hyperactivité atropinique est du même type que l'amphétaminique, à savoir une hyperactivité diffuse, non orientée et non spécialisée. TRIPOD (1957) a constaté que l'augmentation de l'activité motrice diffuse, produite chez la Souris par l'amphétamine, est augmentée par l'administration simultanée d'atropine. CARLTON et DIDAMO (1961) ont également rapporté que des quantités d'atropine, inactives à elles seules, potentialisent nettement les effets amphétaminiques de réactions d'évitement chez le Rat. Ces auteurs montrent également, par l'étude comparée de la méthyl-atropine, que cette action est centrale et n'est pas parallèle aux effets périphériques des anticholinergiques.

Si l'on rapproche ces résultats pharmacologiques des effets des lésions hypothalamiques, on peut assez justement assimiler les structures hypothalamiques postérieures au système adrénergique et les structures antérieures pré-optiques au système cholinergique. La nécessité et l'interdépendance des deux systèmes, constatées dans nos expériences lésionnelles, s'expliquent alors de façon logique. Un certain niveau de fonctionnement adrénergique est indispensable pour permettre à partir des structures postérieures, la réalisation de la motricité sexuelle spécifique et des réflexes génitaux. Une légère hyper-adrénergie peut même, dans une certaine mesure, favoriser ce versant effecteur, mais le fonctionnement de ce mécanisme n'est possible, nous l'avons expérimentalement constaté, que s'il reçoit des structures antérieures, des influx modulateurs et déclenchants. Un certain niveau de vigilance cholinergique est donc également nécessaire et l'expérience prouve que sa disparition par l'atropine inhibe toute conduite sexuelle de la même manière que les lésions antérieures.

Normalement il existe une étroite synergie entre les deux systèmes, avec un équilibre assez strict de leurs actions réciproques. Si on détruit l'un des deux termes de cet équilibre, des phénomènes d'inhibition vont intervenir. La production d'une forte hyper-adrénergie va inhiber le niveau cholinergique et de ce fait empêchera toutes ses possibilités d'action déclenchantes. Le comportement spécialisé disparaît alors, en laissant subsister une forte activité diffuse. Inversement, si l'on produit une forte hypercholinergie expérimentale, l'excès d'influx sur les structures postérieures déterminera des phénomènes d'inhibition. Nos expériences ont effectivement montré qu'il se produit une diminution importante ou une disparition de la conduite spécialisée, mais dans ce cas les structures adrénergiques étant inhibées, il y a en même temps diminution considérable de l'activité diffuse.

*
* *

Toutes nos expériences utilisant différentes substances neurotropes confirment ce mécanisme général de régulation nerveuse du comportement sexuel. Toutefois elles apportent quelques éléments nouveaux qui serviront à tenter de

préciser certains aspects des mécanismes nerveux. Nous avons vu qu'un inhibiteur de la mono-amino-oxydase (iproniazide) donne sur le comportement sexuel des résultats comparables à la stimulation légère des mécanismes adrénergiques, sans toutefois provoquer d'hyperactivité nette. S'il était logique d'attribuer cet effet de l'iproniazide à la non-destruction d'une certaine quantité de catécholamines endogènes, il fallait également envisager que cette substance empêchait de même la destruction de la sérotonine. L'action de la réserpine à très faible dose posait un problème identique puisqu'elle augmente le comportement sexuel et, simultanément, les taux de catécholamines et de sérotonine endogènes. Le problème de l'intervention possible de la 5 H.T. dans la régulation nerveuse du comportement sexuel se posait donc. Nous pensons avoir en partie répondu à cette question, par les résultats de nos expériences avec le 5 H.T.P. Ce précurseur de la sérotonine a toujours provoqué une augmentation incontestable du comportement sexuel, alors qu'on sait qu'il ne détermine pas d'accroissement du taux des catécholamines, mais seulement de la 5 H.T. endogène. Il faut donc admettre une participation assez directe de la 5 H.T. dans les mécanismes de régulation sexuelle. Dans l'état actuel de nos connaissances on ne peut situer son lieu d'action qu'au niveau des structures hypothalamiques postérieures, à moins qu'il ne s'agisse d'une action à distance par modification des niveaux d'activité des structures rhinencéphaliques. On sait, en effet, que c'est dans les structures amygdaliennes que VOGT (1954) a trouvé le taux le plus élevé de sérotonine dans le système nerveux central. Il faut également tenir compte de l'opinion de BRODIE et SHORI (1957), qui semble un peu paradoxale : la sérotonine serait le médiateur chimique des influx nerveux vers les centres du système para-sympathique, et les auteurs admettent qu'il y aurait ainsi des fibres « sérotonergiques ».

Il ne faut d'ailleurs pas cacher combien de telles hypothèses sont encore fragiles. On admet un tel rôle de la sérotonine en raison des effets des inhibiteurs de la mono-amino-oxydase à son égard, ce qui fait naturellement songer à l'importance de sa fonction amine. Mais il ne faut pas oublier que son noyau indol constitutif peut intervenir et nos expériences avec le L.S.D. 25 ne permettent pas d'éliminer cette hypothèse, car ce dernier possède lui aussi dans sa structure chimique un groupement indol.

*
* *

Tous ces résultats vont nous permettre de préciser comment on peut interpréter les principaux mécanismes régulateurs du comportement sexuel mâle. Il semble incontestablement exister des structures nerveuses hypothalamiques indispensables pour sa réalisation. La mise en jeu de ces structures est sous la dépendance de facteurs externes et de facteurs internes. Les facteurs externes sont représentés par la pluralité des stimuli sexuels, qui peuvent d'ailleurs présenter un très large éventail, mais l'utilisation par le système nerveux central dépend fondamentalement des facteurs internes. Ceux-ci sont de deux types :

— Les uns sont constitués par les facteurs hormonaux spécifiques, c'est-à-dire par toute la série des hormones stéroïdes à action sexuelle mâle (androstérone, testostérone, épi-androstérone, etc.). Leur rôle serait d'activer par une sorte de « mordantage » (dont la nature intime nous échappe) les structures nerveuses spécifiques. Cette action pourrait correspondre à ce que BIVEN a appelé « l'érotisation » du système nerveux.

— Les autres sont représentés par les médiateurs chimiques ou les neuro-humeurs qui règlent normalement, dans le système nerveux central, les différents niveaux de vigilance. Un équilibre rigoureux doit intervenir entre les systèmes régulateurs adrénergique et cholinergique pour que puisse se réaliser la conduite sexuelle.

Les deux mécanismes sont également indispensables, mais il faut insister sur le fait que, seul, le niveau de vigilance supérieure, que nous considérons comme cholinergique, assure la focalisation et l'orientation de la conduite, permettant ainsi sa réalisation.

Cette conception de la stricte dépendance du comportement aux variations des niveaux de vigilance est d'ailleurs à rapprocher des constatations de l'École objectiviste hollandaise. La « phase appétitive » qui représente la mise en tension de l'animal dépendrait du niveau de vigilance mésentéphalique, donc adrénergique. Pour que se réalise la « phase consommatoire » qui permet le comportement adapté et finalisé, il est indispensable qu'à cette première vigilance adrénergique se substitue la vigilance thalamique (et peut-être rhinencéphalique), de type cholinergique.

* * *

Le but principal de ce travail a été l'analyse des facteurs de régulation d'un comportement. En terminant, nous voudrions souligner un aspect un peu particulier de cette recherche, qui ne nous est d'ailleurs apparu qu'au moment de notre étude pharmacologique. En analysant les actions d'assez nombreuses substances neurotropes sur le comportement sexuel du Rat mâle, nous avons pu constater que nous obtenions fréquemment des renseignements fort intéressants sur le mode d'action de celles-ci. Au lieu d'avoir des effets parcellaires sur une ou plusieurs réactions végétatives ou viscérales, ou sur quelques aspects sommaires de réactions motrices (sommeil, agitation, etc.), nous avons pu étudier les effets sur des réactions très intégrées et mettant en jeu des niveaux beaucoup plus complexes et plus élevés du système nerveux central. Il nous semble qu'un tel moyen d'investigation ne doit pas être négligé dans l'étude de substances, dont le but essentiel est d'agir sur les différents niveaux du psychisme.

Conclusions générales

Le but de ce travail a été l'étude des facteurs hormonaux et nerveux qui règlent le comportement sexuel du rat mâle. Dans une recherche préliminaire, nous avons soumis ce comportement à une analyse neuro-motrice, ce qui nous a permis d'en distinguer les différentes composantes :

1° Le nombre des éjaculations réalisées en un temps donné.

2° Le nombre des intromissions et la durée (latence éjaculatoire) nécessaires à la réalisation d'une éjaculation.

3° La durée des repos post-éjaculatoires précédant chaque reprise d'activité sexuelle (période réfractaire).

Le nombre des intromissions nécessaires pour une éjaculation est inversement proportionnel à la sensibilité des centres nerveux effecteurs des réflexes génitaux. Le seuil est d'autant plus élevé qu'il y a davantage d'intromissions pour une éjaculation et, de ce fait, ce nombre d'intromissions nous a paru un index valable de ce seuil.

Cette étude nous a montré l'intérêt du rapport :

$$\frac{\text{Nombre d'intromissions}}{\text{Latence d'éjaculation}}$$
 que nous avons dénommé coefficient d'activité neuro-motrice (A.N.M.) qui n'est pas obligatoirement lié au nombre des éjaculations.

Le traitement statistique de ces résultats a permis de constater qu'il n'existait pas de corrélation quantitative significative entre ces 3 groupes de facteurs, ce qui suggérerait la vraisemblance de mécanismes régulateurs distincts, bien que normalement synergiques.

I. — **Les régulations hormonales** sont parmi les mécanismes le plus anciennement connus. Après avoir vérifié les effets déjà bien établis de la castration et de la récupération fonctionnelle par administration d'androgène, nous avons étudié systématiquement les effets immédiats et à long terme d'un certain nombre d'hormones sur le comportement de l'animal normal. Parmi les hormones stéroïdes étudiées, seule la testostérone, à doses para-physiologiques (50 µg), détermine une augmentation véritable du comportement sexuel. Les autres (cortisone, D.O.C.A., et même testostérone à fortes doses) entraînent des augmentations de l'activité neuro-motrice orientée, sans amélioration véritable de la valeur du comportement et des réflexes génitaux.

Les autres modifications endocriniennes étudiées (thyroxine, thiouracile, diéthylstilbœstrol) provoquent également une diminution du comportement sexuel, avec ou sans modification de l'activité neuro-motrice. Seule l'ACTH détermine un abaissement du seuil éjaculatoire, sans augmenter le nombre absolu des éjaculations, ni l'activité neuro-motrice.

Tout se passe donc comme si un déséquilibre du système endocrinien entraînait automatiquement une perturbation inhibitrice du comportement sexuel. Les effets habituels de dissociation entre le niveau d'activité neuro-motrice et les réflexes génitaux montrent que, sauf pour la testostérone à faibles doses, les actions hormonales ne peuvent pas être expliquées par des effets sur des structures spécifiques du système nerveux central. Comme l'a confirmé notre étude pharmacologique, il semble s'agir d'actions métaboliques assez diffuses.

II. — L'étude hormonale est manifestement insuffisante pour une explication des mécanismes réglant le comportement sexuel et nous avons orienté nos recherches sur les **structures nerveuses** susceptibles d'assurer cette régulation. L'importance des structures hypothalamiques ayant été démontrée pour tous les grands comportements fondamentaux (faim, soif, émotion), nous avons systématiquement étudié les effets de lésions stéréotaxiques de cette région. Nos résultats peuvent se résumer ainsi :

1° *Lésions de la région antérieure hypothalamique.* — Des lésions bilatérales (région des noyaux pré-optiques et supra-chiasmatiques) provoquent une disparition complète du comportement sexuel dans les 10 à 13 jours qui suivent l'intervention. On n'observe pas de modifications importantes des gonades ni du tractus génital.

2° *Lésions de la région moyenne hypothalamique.* — Ces lésions ne donnent pas de modifications sexuelles de comportement, bien que d'autres comportements, le comportement alimentaire ou la soif par exemple, aient été fortement perturbés. Seuls les cas où l'axe hypothalamo-hypophysaire avait été lésé (éminence médiane) ont amené une disparition du comportement sexuel quelques jours après l'opération, avec des images histologiques d'hypophysectomie pour les gonades.

3° *Lésions de la région postérieure hypothalamique.* — Des lésions intéressant bilatéralement les structures mamillaires centrales et surtout latérales provoquent également, très rapidement (dans les 2 à 3 jours qui suivent l'opération), la disparition de tout comportement.

Il est à signaler que pendant plusieurs tests, les rats mâles porteurs de telles lésions, mis en présence de la femelle, extériorisent une très importante excitation motrice d'intérêt pour la femelle. Cette excitation sexuellement dirigée se transforme très rapidement en agressivité.

Les testicules de ces animaux sont profondément modifiés, avec des lésions intéressant la lignée spermatogénétique et le tissu interstitiel. Le tractus génital est atrophié, et ces images histologiques sont tout à fait différentes des images de castration ou d'hypophysectomie.

L'administration de testostérone et de gonadotrophine chorionique n'améliore pas le comportement, ni les images histologiques des animaux porteurs de lésions de la région postérieure hypothalamique.

Nous avons donc démontré, dans l'hypothalamus, l'existence de deux structures indispensables à l'exécution du comportement sexuel et semblant fonctionner en étroite synergie, puisque chacune d'elles n'a plus aucune action en l'absence de l'autre. Les formations antérieures recevraient l'ensemble des stimulations motivantes qui, intégrées, seraient transmises aux formations postérieures. Celles-ci, ainsi activées, seraient le point de départ des réactions neuro-motrices et des réflexes génitaux. Les hormones sexuelles interviendraient sur ces formations hypothalamiques en modifiant leurs seuils d'excitabilité, compte tenu des modifications de l'excitabilité sensorielle spécifique, en « feed-back », intervenant pendant le déroulement de l'acte sexuel et venant renforcer les influx motivants se projetant aux formations hypothalamiques antérieures.

III. — Pour préciser les mécanismes dévolus à ces deux structures hypothalamiques, nous avons utilisé l'**expérimentation pharmacologique**. Partant de la notion connue que l'hypothalamus antérieur est à prédominance para-sympa-

thique (cholinergique) et l'hypothalamus postérieur à prédominance sympathique (adrénergique), nous avons expérimenté une série de substances agissant sur les systèmes adrénérrique ou cholinergique.

1° La nor-adrénaline, l'adrénaline à fortes doses, l'amphétamine en administration prolongée, provoquent la disparition totale ou une diminution très importante du comportement sexuel. Cet effet est d'ailleurs dissocié de l'action de ces substances sur l'activité générale non spécialisée qui, en général, est augmentée. Par contre les faibles doses d'adrénaline (50 µg/kg), l'amphétamine précocément, abaissent très nettement le seuil des réflexes génitaux, ce qui entraîne une augmentation du nombre des éjaculations.

Un anti-amino-oxydasique (iproniazide) donne des résultats concordants en favorisant au début, puis en diminuant ultérieurement le comportement sexuel.

2° L'atropine fait disparaître totalement toute activité sexuelle tout en exagérant l'activité générale. Une surcharge acétylcholinique massive par la physostigmine provoque une diminution du comportement sexuel, ainsi qu'une forte hypoactivité généralisée.

Ces résultats démontrent l'intervention des systèmes adrénérrique et cholinérrique dans le comportement sexuel. Une forte hyper-adrénergie, comme une forte hypo-cholinergie fait disparaître toute activité sexuelle, tout en maintenant une hyper-vigilance diffuse. Il semble également que les réflexes génitaux soient surtout modulés par le système adrénérrique. La nécessité d'une étroite synergie entre ces deux mécanismes régulateurs indique que les structures nerveuses centrales responsables du comportement sexuel sont en grande partie contrôlées par les mécanismes généraux de vigilance.

3° Parmi les diverses substances neurotropes que nous avons étudiées, deux d'entre elles nous ont donné des résultats intéressants. La réserpine à faibles doses augmente le comportement sexuel, mais provoque une légère hypo-activité générale. A fortes doses prolongées, tout comportement disparaît. Des recherches histologiques nous ont montré, à ce stade, des lésions importantes des noyaux mamillaires latéraux et des anomalies gonadiques, ce qui implique une électivité d'action sur les structures hypothalamiques postérieures. On sait que la réserpine provoque une augmentation de la nor-adrénaline et de la sérotonine cérébrales. Pour déterminer le rôle réciproque de ces 2 substances dans l'action de la réserpine, nous avons étudié les effets d'une augmentation expérimentale de sérotonine endogène par administration de son précurseur le 5-hydroxy-tryptophane (5 H.T.P.). Les effets sont particulièrement nets : augmentation du comportement sexuel par diminution du seuil des réflexes génitaux. Il faut donc admettre que la sérotonine représente peut-être un des médiateurs participant à la régulation de ce comportement.

* * *

L'ensemble de nos résultats nous permet de conclure que, dans la régulation neuro-hormonale du comportement sexuel, la participation nerveuse est prépondérante. Les structures nerveuses indispensables à la réalisation intégrative de la conduite sont situées au niveau hypothalamique et constituent un système double à fonctionnement synergique.

Deux mécanismes humoraux contribuent à moduler le fonctionnement des structures nerveuses :

1° Le taux des hormones androgènes circulantes qui, d'une façon encore non précisée, modifierait les niveaux d'excitabilité des centres génitaux.

2° Les variations des médiateurs cholinergiques et adrénergiques qui, d'une manière non spécifique, déterminent également des changements de seuil de ces structures. Dans ce cas, il s'agit en définitive de variations des niveaux de vigilance. Nos expériences confirment que dans la réalisation d'une conduite fondamentale, deux niveaux entrent successivement en jeu : en premier lieu, une vigilance fondamentale (de nature adrénergique) qui permet un éveil diffus et la facilitation des réponses effectrices; en second lieu, une vigilance focalisée, à nette prédominance cholinergique, qui assure la spécificité des réactions motrices.

(Laboratoire de Psychophysiologie. Faculté des Sciences de Paris.)

BIBLIOGRAPHIE

- AMIN (A. H.), CRAWFORD (T. B. B.) et GADDUM (J. H.). — The distribution of 5-hydroxytryptamine and substance P in the central nervous system. *Abstr. XIX^e Congr. Int. Physiol.*, 1953, 165.
- AMIN (A. H.), CRAWFORD (T. B. B.) et GADDUM (J. H.). — The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. *J. Physiol.*, 1954, **126**, 596-618.
- ANAND (B. K.) et BROBECK (J. R.). — Food intake and spontaneous activity of rats with lesions in the amygdaloid nuclei. *J. Neurophysiol.*, 1952, **15**, 421-430.
- BAILEY (P.) et BREMER (F.). — Experimental diabetes insipidus. *Arch. Intern. Med.*, 1921 a, **28**, 773-803.
- BAILEY (P.) et BREMER (F.). — Experimental diabetes insipidus and genital atrophy. *Endocrinology*, 1921 b, **5**, 761-762.
- BARD (P.). — Cæstral behavior in surviving decorticate cats. *Am. J. Physiol.*, 1936, **116**, 4-5.
- BARD (P.). — The hypothalamus and sexual behavior. *Res. Publ. Ass. Nerv. ment. Dis.*, 1940, **20**, 551-579.
- BARD (P.) et RIOCH (D. Mc K.). — A study of four cats deprived of neocortex and additional portions of the forebrain. *Johns. Hopk. Hosp. Bull.*, 1937, **60**, 73-147.
- BEACH (F. A.). — Effects of cortical lesions upon the copulatory behavior of male rats. *J. comp. Psychol.*, 1940, **29**, 193-239.
- BEACH (F. A.). — Female mating behavior shown by male rats after administration of testosterone propionate. *Endocrinology*, 1941, **29**, 409-412.
- BEACH (F. A.). — Analysis of factors involved in the arousal, maintenance and manifestation of sexual excitement in male animals. *Psychosom., Med.*, 1942, **4**, 173-198.
- BEACH (F. A.). — Relative effects of androgen upon mating behavior in male rats subjected to castration or forebrain injury. *J. Exper. Zool.*, 1944, **97**, 249-285.
- BEACH (F. A.). — Hormones and Behavior. New York, Paul B. Hoeber, 1948.
- BEACH (F. A.) et HOLZ-TUCKER (A. M.). — Effects of different concentration of androgen upon sexual behavior in castrated male rats. *J. comp. Physiol. Psychol.*, 1949, **42**, 433.
- BERNSOHN (F.), NAMAJUSKA (I.) et BOSHES (B.). — *J. Neurochem.*, 1956, **1**, 145.
- BOGDANSKI (D. F.), WEISSBACH (H.) et UDENFRIEND (S.). — The distribution of serotonin, 5-hydroxytryptophan, decarboxylase and monoamine oxidase in brain. *J. Neurochem.*, G-B, 1957, **1**, 272-278.
- BONVALLET (M.), DELL (P.) et HIEBEL (G.). — Tonus sympathique et activité électrique corticale. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1954, **6**, 119.
- BRADLEY (P. B.). — The effects of 5-hydroxytryptamine on the electrical activity of the brain and on behaviour in the conscious cat. In « 5-hydroxytryptamine » Symposium, Pergamon Press., Londres, 1958, 214.
- BRADLEY (P. B.) et ELKES (S.). — The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. *Brain*, 1957, **80**, 77.
- BRADLEY (P. B.) et HANCE (A. J.). — The effects of intraventricular injections of d-lysergic acid diethylamine (L.S.D. 25) and 5-hydroxytryptamine (serotonin) on the electrical activity of the brain of conscious cat. *J. Physiol.*, 1956, **132**, 50 P-51 P.
- BRADY (J. V.). — Assessment of drug effects on emotional behaviour. *Science*, 1957, **123**, 1033-1034.
- BROBECK (J. R.), TEPPERMAN (J.) et LONG (C. N. H.). — Experimental hypothalamic hyperphagia in the albino rat. *Yale J. Biol. Med.*, 1943, **15**, 831-853.
- BRODIE (B. B.). — In « 5-hydroxytryptamine », 64-83, 1 vol. Ed G. P. Lewis, Pergamon Press., New York, 1958.
- BRODIE (B. B.) et SHORE (P. A.). — A concept for a role of serotonin and nor-epinephrine as chemical mediators in the brain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 631-642.
- BROOKHART (J. M.) et DEY (F. L.). — Reduction of sexual behavior in male guinea-pigs by hypothalamic lesions. *Am. J. Physiol.*, 1941, **133**, 551-554.
- BROOKS (C. M.). — The role of the central cortex and of various sense organs in the excitation and execution of mating activity in the rabbit. *Am. J. Physiol.*, 1937, **120**, 544-553.

- CAMUS (J.) et ROUSSY (G.). — Hypophysectomie et polyurie expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, Paris 1913, **75**, 483-486.
- CAMUS (J.) et ROUSSY. — Diabète insipide et polyurie dite hypophysaire. *Presse Méd.*, 1914, **22**, 517-521.
- CARLTON (P. L.) et DIDAMO (P.). — Augmentation of the behavioral effects of amphetamine by atropine. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 1961, **132**, 91-96.
- CASTOR (C. W.), BAKER (B. L.), INGLE (D. J.) et LI (C. H.). — Effect of treatment with ACTH or cortisone on anatomy of the brain. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1951, **76**, 353.
- CENTURY (B.) et HORWITZ (M. K.). — Action of reserpine and chlorpromazine hydrochloride on rat brain oxidative phosphorylation and adenosinetriphosphatase. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1956, **91**, 493-497.
- COLLIAS (N.). — Effect of thyroxin on mating frequency of domestic hens. *Anat. Rec.*, 1946, **94**, 20.
- COOK (L.) et WEIDLEY (E.). — Behavioral effects of some psychopharmacological agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 740.
- CROSS (B. A.) et GLOVER (T. D.). — The hypothalamus and seminal emission. *J. Endocrin.*, 1958, **16**, 385-395.
- DAVIS (C. D.). — The effect of ablations of neo-cortex on mating, maternal behavior and the production of pseudo-pregnancy in the female rat and on copulatory activity in the male. *Am. J. Physiol.*, 1939, **127**, 374-380.
- DELL (P.), BONVALLET (M.) et HUGELIN (A.). — Tonus sympathique, adrénaline et contrôle réticulaire de la motricité spinale. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1954, **6**, 599.
- DEMPSEY (E. W.) et RIOCH (D. M.). — Localization in the brain stem of the œstrous responses of female guinea-pig. *J. Neurophysiol.*, 1939, **2**, 9-18.
- DESCLAUX (P.). — Signification des cellules basophiles vacuolisées de l'hypophyse du rat. *Anat. microsc. et morph. exp.*, 1954, **43**, 1-20.
- DOBZHANSKAIA (A. K.). — Influence of chlorpromazine on higher nervous activity in reactive states with excitation phenomena. *Pavlov Jour. High. Nerv. Act.*, 1959, **9**, 18.
- FISCHER (C.), INGRAM (W. R.) et RANSON (S. W.). — Relation of hypothalamico-hypophyseal system to diabetes insipidus. *Arch. Neurol. Psychiat.*, Chicago, 1935, **34**, 124-163.
- FISHER (A. E.). — Maternal and sexual behavior induced by intracranial chemical stimulation. *Science*, 1956, **124**, 228-229.
- GABE (M.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.). — Influence de la réserpine sur la neuro-sécrétion hypothalamo-hypophysaire du rat albinos. *C.R.Acad. Sci.*, 1961, **252**, 1857-1859.
- GADDUM (S. H.). — Serotonin L.S.D interactions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 643-647.
- GIARMAN (N. J.) et SCHAUBERG (S. M.). — The intracellular distribution of 5-hydroxytryptamine in the rat brain. *Biochem. Pharmacol.*, 1959, **1**, 301-306.
- GILLET (E.). — Effects of chlorpromazine and *d*-lysergic acid diethylamide on sex-behavior of male rats. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1960, **103**, 392.
- GLUCKMAN (M. I.). — Cerebral free and bound serotonin after iproniazide and reserpine. *Fed. Proc.*, 1960, **19**, 265.
- GREEN (J. D.), CLEMENTE (C. D.) et DE GROOT (J.). — Rhinencephalic lesions and behavior in cats. *J. Comp. Neurol.*, 1957, **108**, 505-545.
- GREEN (H.) et SAWYER (J. L.). — Intracellular distribution of nor-epinephrine in rat brain. I : Effets of reserpine and the monoamineoxidase inhibitors, trans-2-phenyl-cyclo-propylamine and 1-isonicotinyl-2-isopropyl-hydrazine. *J. Pharmacol.*, 1960, **129**, 243-249.
- GREEN (H.), SAWYER (J. L.) et ERICKSON (R. W.). — Intracellular distribution of nor-epinephrine in rat brain. *Pharmacologist*, *Amer. Soc. Pharm.*, 1959, **1**, 75.
- GVISHIANI (G. S.). — Effect of chlorpromazine on the conditioned reflex activity of healthy dogs and dogs with hypertension. *Pavlov Jour. High. Nerv. Act.*, 1959, **9**, 240.
- HERREN (R. Y.) et HATERIUS (H. O.). — The relation of ovarian hormones to electro-myographically determined achilleus reflex time. *Am. J. Physiol.*, 1930, **96**, 214-220.
- HETHERINGTON (A. W.) et RANSON (J. W.). — Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec.*, 1940, **78**, 149-172.
- INGLE (D. J.), NEZAMIS (J. E.) et MORLEY (E. H.). — The comparative value of cortisone, 17-hydroxycorticosterone and adrenal cortex extract given by continuous intravenous injection in sustaining the ability of the adrenalectomized rat to work. *Endocrinology*, 1952, **50**, 1-4.
- KAADA (B. R.) et BURLAND (H.). — Blocking of the cortically induce behavioral attention (orienting) response by chlorpromazine. *Psychopharmacologia*, 1960, **1**, 372-388.
- KEMALI (D.) et SCARLATO (G.). — Histological and histochemical studies on the nervous system of rabbits treated with chlorpromazine, reserpine and total Rauwolfia. *Psychotropic Drugs*, Elsevier et Co, Amsterdam, 1957, 470-471.
- KILAZAN (N.) SULMAN (F. G.) et WINNIK (H. Z.). — Effect of reserpine on pituitary-gonadal axis. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1960, **105**, 201-204.
- KRIEG (W. J. S.). — Accurate placement of minute lesions in the brain of the albino rat. *Quart. Bull.*, 1946, **20**, 199-208.
- LARSSON (K.). — Conditioning and sexual behavior. *Acta Psychol.*, Göttingburg, 1956, **1**, 269.
- LOEB (C.), PARMA (M.) et ROSADINI (G.). — Effetti della reserpina sul comportamento e sul attivata elettrica cerebrale del gatto. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1957, **33**, 263-264.
- LONGO (V. G.). — Action de la chlorpromazine, de la prochlorpromazine et de la lévomépromazine sur l'E.E.G. et sur le comportement du lapin. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1960, **12**, 693.

- MARRAZZI (A. S.). — The effects of certain drugs on cerebral synapses. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 496-507.
- MONNIER (M.). — Topic action of psychotropic drugs on the electrical activity of cortex, rhinencephalon and mesodiencephalon (excitement, tranquilization, sedation and sleep). *Psychotropic Drugs.*, Elsevier Publ. Co, Amsterdam, 1957, 217-234.
- MOORE (C. R.) et PRICE (D.). — Some effects of testosterone and testosterone propionate in the rat. *Anat. Rec.*, 1938, **71**, 59-78.
- MORIN (F.). — An experimental study of hypothalamic connexions in the guinea-pig. *J. Comp. Neurol.*, 1950, **92**, 193-213.
- NELSON (W. O.) et GALLAGHER (T. F.). — Some effects of androgenic substances in the rat. *Science*, 1936, **84**, 230.
- NISSEN (H. W.). — The effects of gonadectomy, vasotomy and injections of placental and orchic extracts on the sex behavior of the white rat. *Genet. Psychol., monogr.*, 1929, **5**, 451-547.
- PAGE (I. H.), MCCUBBIN (J. W.), TWAROG (B.) et CORCORAN (A. C.). — Serotonin: mechanism of action. *Abstr. XIX^e Congr. Intern. Physiol.*, 1953, 658.
- PLETSCHER (A.). — Wirkung von Isopropyl-Isonicotinsaurehydrazid auf den Stoffwechsel von Catecholaminen und 5-hydroxytryptamin in Gehirne. *Schweiz. mediz. Wschr.*, 1957, **87**, 1532-1534.
- PLETSCHER (A.). — Interference with the permeation of aromatic monoamines and amino-acids in brain, a possible new type of drug action. *Biochem. Pharmacol.*, 1961, **8**, 82.
- PURVES (H. D.) et GRIESBACH (W. E.). — The site of thyrotrophin and gonadotrophin production in the rat pituitary studied by McManus-Hotchkiss staining for glycoprotein. *Endocrinology*, 1951, **49**, 244-264.
- RICHTER (C. P.). — Hypophyseal control of behavior. *Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol.*, 1937, **5**, 258-268.
- RICKEY (E.). — The thyroid influence on the behavior of the white rat. *Comp. Psychol. monogr.*, 1925, **2**, 1-76.
- ROTHBALLER (A. B.). — Studies on the adrenaline-sensitive component of the reticular activating system. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1956, **8**, 603.
- ROY (E.), WENZEL (B. M.) et TSCHVIGI (R. D.). — Differential effects of reserpine on conditioned responses in cats. *Science*, 1958, **127**, 25-26.
- SCHREMER (L.) et KLING (A.). — Behavioural changes following rhinencephalic injury in cat. *J. Neurophysiol.*, 1953, **16**, 643-659.
- SHORE (P. A.), MEAD (J. A. R.), KUNTZMAN (R. G.), SPECTOR (S.) et BRODIE (B. B.). — Physiological significance of mono-amine oxidase in brain. *Science*, 1957, **126**, 1063-1064.
- SHORE (P. A.), PLETSCHER (A.), TOMICH (E. G.), CARLSSON (A.), KUNTZMAN (R. G.) et BRODIE (B. B.). — Role of brain serotonin in reserpine action. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 609-615.
- SOULAIRAC (A.). — La physiologie d'un comportement : l'appétit glucidique et sa régulation neuro-endocrinienne chez les Rongeurs. *Bull. Biol. France-Belgique*, 1947, **81**, 274-432.
- SOULAIRAC (A.). — La signification de la période réfractaire dans le comportement sexuel du rat mâle. *J. Physiol.*, Paris, 1952, **44**, 99-113.
- SOULAIRAC (A.), BLOCH (V.), GOTTESMANN (Cl.) et THANGAPREGASSAM (M.-J.). — Actions comparées de la testostérone et de l'acétate de désoxycorticostérone sur l'excitabilité nerveuse centrale chez le rat. *Ann. Endocrinol.*, 1962, **23**, 714-718.
- SOULAIRAC (A.), DESCLAUX (P.) et TEYSSEYRE (J.). — Modifications endocriniennes après lésions hypothalamiques expérimentales chez le rat. *C. R. Ass. Anat.*, 1954, **79**, 369-373.
- SOULAIRAC (A.) et SOULAIRAC (M.-L.). — Données expérimentales sur les relations hormono-nerveuses dans le comportement sexuel du rat mâle. *J. Physiol.*, Paris, 1951, **43**, 869-872.
- SOULAIRAC (A.) et SOULAIRAC (M.-L.). — Action de la réserpine, de la sérotonine et de l'iproniazide sur le comportement alimentaire du rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1960, **154**, 510-513.
- SOULAIRAC (A.) et SOULAIRAC (M.-L.). — Effets de l'administration chronique de réserpine sur la fonction génitale du rat mâle. Modifications du comportement sexuel, du tractus génital et altérations du système nerveux central. *Ann. Endocrinol.*, 1962, **23**, 281-292.
- SOULAIRAC (A.), TEYSSEYRE (J.) et SOULAIRAC (M.-L.). — Action de l'administration chronique de cortisone sur le comportement sexuel du Rat mâle. Effets concomitants sur le système nerveux et sur différentes glandes endocrines. *Ann. Endocrinol.*, 1955, **16**, 694-701.
- SOULAIRAC (A.) et THIBAUT (C.). — La localisation de l'activité phosphatasique dans le tractus génital des mammifères. Action de certaines hormones stéroïdes chez le rat mâle. *C.R. Soc. Biol.*, 1948, **142**, 1512.
- SOULAIRAC (A.) et THIBAUT (C.). — L'activité phosphatasique du tractus génital des mammifères. Sa répartition dans le tractus génital mâle et son déterminisme hormonal. *C. R. Ass. Anat.*, 1949, 36^e Réunion, Lyon.
- SPECTOR (S.), KUNTZMAN (R. G.), SHORE (P. A.) et BRODIE (B. B.). — Evidence for release of brain amine by reserpine in presence of mono-amine-oxidase inhibitors : Implication of mono-amine-oxidase in nor-epinephrine metabolism in brain. *J. Pharmacol.*, 1960, **130**, 256-261.
- STEIN (L.). — Reserpine and the learning of fear. *Science*, 1956, **124**, 1082-1083.
- STERN (P.), MILNE (R.), SERSTNEV (E.) et MIHAJLOV (A.). — L'effet de la réserpine sur l'hypothalamus du lièvre. *Patho-physiologia Diencephalica*, Springer-Verlag, Vienne, 1958, 308-316.
- STONE (C. P.). — The retention of copulatory ability in male rats following castration. *J. comp. Psychol.*, 1927, **7**, 369-387.

- STONE (C. P.). — Loss and restoration of copulatory activity in adult male rats following castration and subsequent injections of testosterone propionate. *Endocrinology*, 1938, **23**, 529.
- STONE (C. P.). — Copulatory activity in adult male rats following castration and injections of testosterone propionate. *Endocrinology*, 1939, **24**, 165-174.
- STONE (C. P.), FERGUSON (L. W.) et WRIGHT (C.). — Consistency in lengths of post-ejaculatory quiescent periods in adult male rats. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1940, **45**, 120-121.
- TORDA (C.) et WOLFF (H. G.). — Effect of hypophysectomy and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on acetylcholine synthesis and neuromuscular function. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1950, **98**, 32.
- TRIPOD (J.). — Caractérisation générale des effets pharmacodynamiques de substances psychotropiques. In « *Psychotropic drugs* », Elsevier Co, Amsterdam, 1957, 437-447.
- TRONCHETTI (F.), MARESCOTTI (F.) et SABA (B.). — Recherches sur les rapports entre hypothalamus et fonction testiculaire. *Actualités Endocrinol.*, 1961, 99-114, Ed. Méd. Prat., Paris.
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Action de la réserpine sur le testicule et le tractus génital du rat. *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 1651-1653.
- VOGT (M.). — The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. *J. Physiol.*, 1954, **123**, 451.
- VOGT (M.). — Drugs interfering with central action of 5-hydroxytryptamine. In « 5-Hydroxytryptamine Symposium », Pergamon Press, Londres, 1958, 209.
- VOZNESENSKU (B. B.). — Effect of chlorpromazine on some component of conditioned motor defensive reactions. *Parl. Jour. High. nerv. Act.*, 1959, **9**, 232.
- WARREN (R. P.) et ARONSON (L. R.). — Sexual behavior in castrated adrenalectomized hamsters maintained on D.O.C.A. *Endocrinology*, 1956, **58**, 293-304.
- WOITKEWITSCH (A. A.). — Sex differences in the activity of gonads in thyroïdectomized fowls. *C. R. Acad. Sci., U.R.S.S.*, 1940, **27**, 738.
-

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

**LOCALISATION HISTOCHIMIQUE DE CERTAINS ENZYMES
DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL**

Vu et approuvé :

Paris, le 15 février 1963

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE

MASSON ET C^{ie} ÉDITEURS

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS VI^e

— Dépôt légal n° 4065, 2^e trimestre 1963 —

Imprimé en France

IMPRIMERIE ALENÇONNAISE

Place Poulet-Malassis, Alençon (Orne)

